Министерство Здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования

«Гомельский Государственный Медицинский Университет»

Кафедра Биологической Химии

**Реферат на тему:**

**«Метаболические аспекты онкологических заболеваний»**

Подготовила студентка группы Д-201 :

Дуньчик И.А

Проверил преподаватель:

Свергун В.Т.

Гомель, 2013

Содержание:

1. Проблема онкологической заболеваемости в Республике Беларусь и во всем мире

. Основные теории канцерогенеза

. Химический канцерогенез

. Физический канцерогенез

. Вирусный канцерогенез: HPV - вирус папилломы человека, HSV - вирус простого герпеса

. Роль эндокринной системы. Паранеопластические эндокринные синдромы

. Особенности метаболизма злокачественных клеток

. Понятие о раковой кахексии

. Основные онкомаркеры, их роль в диагностике

. Научно-обоснованные подходы и перспективы диагностики, профилактики и лечения рака

. Влияние образа жизни на риск возникновения рака

1. Проблема онкологической заболеваемости в Республике Беларусь и во всем мире

онкологический злокачественная клетка рак

Проблема диагностики и лечения онкологической патологии в Республике Беларусь не теряет своей актуальности на протяжении длительного времени. Хотя, по данным Международного Агентства по Изучению Рака (МАИР) заболеваемость злокачественными новообразованиями в нашей стране находится примерно на среднемировом уровне, значительно уступая экономически развитым странам Запада, сложившаяся ситуация быстро меняется. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в РБ за последние 30 лет утроилась. Так в1971 г. она составляла 157 случаев на 100 000 населения, тогда как в2010 г. - 457 случаев. Ежегодно более 42 000 жителей Республики Беларусь заболевают каким-либо злокачественным новообразованием. На начало2010 г. на диспансерном учете по поводу злокачественного новообразования находилось почти 250 000 жителей республики, что составило более 2% ее населения. Мы наблюдаем неуклонный рост заболеваемости в среднем на 3% в год. Тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями будет сохраняться, чему будут способствовать рост продолжительности жизни в нашей стране и увеличение влияния факторов риска заболеваемости раком. При сохранении темпов роста прогнозируемое число новых ежегодных случаев к2030 г. достигнет 78 000.

Более 18 000 жителей нашей страны ежегодно умирают от онкологических заболеваний. Если по заболеваемости мы отстаем от экономически развитых стран, хотя и быстро их догоняем, то, к сожалению, по смертности мы их значительно опережаем. Тем не менее, большим достижением последних лет является снижение отношения умерших и заболевших с 68% в1971 г. до 42% в 2010.

Таким образом, в настоящее время Беларусь характеризуется умеренными уровнем заболеваемости злокачественными новообразованиями, однако отмечается постоянный рост числа диагностируемых злокачественных новообразований, что может привести к достижению уровня экономически развитых стран. Структура заболеваемости отличается от стран Запада за счет более низкой заболеваемости гормонально-зависимыми раками (рак предстательной и молочной желез), меланомой и лимфомами (отмечается рост этой патологии) и более высокой заболеваемостью раком желудка и шейки матки.

Перед здравоохранением республики сегодня стоит ответственная задача по снижению смертности от рака. Для поиска решения этой проблемы и формирования долгосрочной стратегии развития онкологической службы. Существует три принципиальных подхода к разрешению этой проблемы: первичная, вторичная или третичная профилактика злокачественных новообразований.

Первичная профилактика - система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития онкологических заболеваний. Это и есть непосредственно “профилактика” в нашем обычном понимании.

Вторичная профилактика - комплекс мероприятий, направленных на ранее выявление злокачественных новообразований. Ранее выявление позволяет применять эффективные методы лечения и излечивать онкологические заболевания.

Третичная профилактика - мероприятия по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) реабилитацию. В контексте онкологии третичная профилактика - это непосредственно лечение и реабилитация онкологических пациентов.

Необходимо отметить, что длительное время онкологи и администраторы не только в нашей стране, но и в других станах концентрировались исключительно на лечении (или третичной профилактике) рака. Такое решение проблемы представлялось наиболее простым и перспективным. До сих пор наиболее простым и экономически оправданным решением проблемы представляется разработка нового противоопухолевого препарата, позволявшего бы добиться излечения/стойкой ремиссии. На поиск такого препарата потрачены огромные суммы, в то же время потенциально менее затратные стратегии первичной или вторичной профилактики не получали внимания и финансирования. Постараемся выяснить, каков относительный вклад этих подходов в достижение результата - снижение смертности от рака.

. Основные теории канцерогенеза

Канцерогенез - это процесс развития опухолей любого типа. Последняя стадия опухолевого роста, с видимыми проявлениями, манифестация получил название малигнизации (озлакочествление).

Сформулированы 3 основных теории канцерогенеза, соответствующие трем основным этиологическим группам:

. канцерогенные (химические) вещества

. физические факторы

. биологические факторы - вирусы.

Основные теории объясняющие патогенез рака это:

Мутационная теория канцерогенез, которая объясняет развитие опухолевого процесса как следствие мутации. Канцерогенные вещества, излучения вызывают мутационный процесс - изменяется геном, изменяется структура клеток, идет малигнизация.

Эпигеномная теория. Наследственные структуры не изменены,нарушается функция генома. В основе эпигеномного механизма лежит дерепрессия в норме неактивных генов и депрессия активных генов. Основой опухолевого процесса по этой теории является дерепрессия генов.

Вирусная теория. Вирусы длительно могут персистировать в клетках, находясь в латентном состоянии, под действием канцерогенов, физических факторов происходит их активация. Вирус встраивается в клеточный геном, внося дополнительную информацию в клетку, вызывая нарушение генома и нарушение жизнедеятельности клетки.

. Химический канцерогенез

Основные химические канцерогены: асбест, полициклические ароматические углеводороды (бензопирен, 3-метилхолантрен и др.), афлатоксины.

Астбест - это минерал, имеющий своеобразное волокнистое строение; его называют так же горным льном. Вызывает астбестоз. Вследствие волокнистого строения астбеста пыль, помимо фиброзирующего действия, вызывает более выраженное механическое поражение слизистой оболочки дыхательных путей и легочной ткани, чем другие виды производственной пыли. Отмечается симптомокомплекс хронического бронхита, эмфиземы легких и пневмофиброза.

Полициклические ароматические углеводороды в клинической картине интоксикаций, обусловленных действием ароматических углеводородов, могут наблюдаться поражения различных орган и систем: костного мозга, периферической крови, ЦНС, кожи, слизистой оболочки глаз и дыхательных путей, печени, органа зрения. Характер токсического действия ароматических углеводородов на те или иные органы и системы в значительной степени зависит от химической структуры и наличия в бензольном кольце таких элементов и групп, как =Cl2, =CH3, =NO2, =NH2. Так, например, бензол и его гомологи по своему токсическому действию могут быть отнесены к ядам, угнетающим преимущественно процессы кроветворения; галогенопроизводные бензола вызывают резкое раздражение слизистых оболочек глаз и дыхательных путей. Среди амино- и нитросоединений бензола имеются вещества, которые способствуют образованию метгемоглобина, гемолизу эритроцитов, поражению печени, развитию катаракт, образованию опухолей.

Афлатоксины - ядовитые вещества (производные кумаринов), вырабатываемые плесневыми грибами, главным образом аспергиллами (Aspergillus flavus, A. parasiticus и др.). Вызывая нарушения в процессе синтеза белка у эукариот, оказывают токсическое действие на многие виды млекопитающих, птиц, рыб; являются потенциальными канцерогенами (в том числе и для человека).

Повреждения ДНК.

Разнообразные повреждения ДНК могут возникать спонтанно либо под действием внешних факторов. Клетки нуждаются в высокоэффективных способах репарации, поскольку целостность ДНК существенна для выживания клетки и ее нормального функционирования, а повреждения возникают постоянно. ДНК, содержащая приблизительно 3х109 пар оснований (у человека) и 2х1011 ковалентных связей, представляет собой огромную мишень для различного рода повреждающих факторов. Исходя из известной энергии связей, можно подсчитать, что ДНК типичной клетки каждый день претерпевает спонтанно около 10 000 депуринизаций (потеря А или G оснований), 500 депиримидинизаций (потеря С или Т оснований) и 160 дезаминирований цитидина (превращение С в Т).

Основным типом экзогенных повреждений ДНК является димеризация пиримидиновых оснований. Это происходит под влиянием ультрафиолетового света в эпидермисе и приводит к образованию тимидиновых димеров (связанных циклобутановым кольцом) или тимидинцитидиновых димеров.

Ряд экзогенных факторов приводит к образованию ДНК-аддуктов, которые подразделяются на малые и объемные. Малые повреждения включают метилирование и этилирование, вызываемые, например, нитрозоаминами (DEN) и нитрозоамидами (MNNG).

Кроме точечных мутаций, могут иметь место хромосомные сшивки, разрывы и сдвиг рамки считывания. Различные химические соединения, типа бромистого этидия (который используется для визуализации ДНК в ходе гель-электрофореза) и акридина, встраиваются между основаниями и искажают двойную цепь. Во время репликации происходят ошибки в работе полимеразного комплекса, приводящие к вставке или делеции оснований. Если такая ошибка произошла в кодирующей области для какого-либо белка, происходит мутация со сдвигом рамки, т. е. изменяется рамка трансляции и считывание всех аминокислот, кодируемых после сайта мутации. В целом, последствия таких мутаций более серьезны, чем последствия точечных мутаций. Замена единственной аминокислоты может быть критична, но чаще всего нет. Кроме того, приблизительно 1/3 точечных мутаций (обычно в третьей позиции кодона) не приводит к аминокислотной замене. Однако сдвиг рамки может привести к замене большого числа аминокислот, часто приводящей к денатурации или преждевременной терминации белковой цепи.

Нарушения генов, регулирующих клеточный цикл.

Три основные группы генов: а) протоонкогены - ускоряющие деление клеток, б) онкосупрессоры - замедляющие деление клеток, в) отвечающие за репарацию ДНК.

Онкогенами называют гены, вызывающие развитие опухолей. Вирусные онкогены сначала были обнаружены у онкогенных вирусов. Клеточные онкогены, так называемые протоонкогены, являются почти точными копиями (гомологами) вирусных онкогенов. Кодируемые такими генами белки принимают участие в регуляции процессов роста и дифференцировки, в особенности клеточной пролиферации.

Протоонкогены приобретают свойства онкогенов за счет мутации, делении, суперэкспрессии, т. е. они могут вызывать развитие опухоли, если одновременно нарушена регуляция со стороны генов-супрессоров.

Онкосупрессоры .Трансформированные (опухолевые) клетки делятся бесконтрольно и неограниченно долго. Онкосупрессоры, или антионкогены (например, белок р53) тормозят их пролиферацию.

Белок р53 - один из важнейших регуляторов клеточного цикла. Этот белок специфически связывается с ДНК и подавляет рост клеток в фазе G1. Он регистрирует различные сигналы при воздействиях на клетку (вирусная инфекция, гипоксия) и состояние ее генома (активация онкогенов, повреждения ДНК). При неблагоприятной информации о состоянии клетки р53 блокирует клеточный Цикл до тех пор, пока нарушения не будут устранены. В поврежденных клетках содержание р53 возрастает. Это дает клетке шансы восстановить ДНК путем блокирования клеточного цикла. При грубых повреждениях р53 инициирует самоубийство клетки - апоптоз. Опухоли (практически в 50%) сопровождаются мутациями гена р53. При этом, несмотря на возможные нарушения генома (включая изменения в количестве хромосом), клетки не входят в апоптоз, а вступают в беспрерывный клеточный цикл. Репертуар мутаций гена р53 широк. Они приводят к бесконтрольному размножению клеток при раке толстой кишки, печени, легкого, пищевода, молочной железы, глиальных опухолей мозга, опухолях лимфоидной системы.

При синдроме Ли-Фромени врожденный дефект р53 является причиной высокой частоты развития карцином.

Белок р26 связывается с циклином и белками Cdk (от англ. cyclin dependent protein kinase - циклин-зависимая протеинкиназа) и блокирует вхождение клетки в S-фазу цикла. Определение р27 используют при диагностике рака молочной железы. Снижение его уровня - прогностически неблагоприятный признак.

4. Физический канцерогенез

Канцерогенными агентами физической природы являются:

• радиоактивное излучение веществ, содержащих 32Р, 131I, 90Sr и др.,

• рентгеновское излучение,

• поток нейтронов,

• α-, β- и γ-частицы,

• ультрафиолет.

У лиц, хронически, периодически или однократно подвергавшихся воздействию указанных агентов, часто возникают различные злокачественные новообразования. Так, у врачей-рентгенологов нередки лейкозы (в 8-9 раз чаще, чем у других врачей). У пациентов, лечившихся препаратами, содержащими радиоактивные вещества, с более высокой частотой возникают новообразования (например, опухоли печени у пациентов, которым неоднократно вводили рентгеноконтрастное вещество). У людей, подвергшихся воздействию радиации при нарушении технической безопасности или во время аварий на атомных реакторах, во время ядерных испытаний, а также при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки, онкологическая заболеваемость намного выше, чем в общей популяции.

Этапы физического канцерогенеза

Мишенью канцерогенных агентов физической природы является ДНК. Допускается либо их прямое действие на ДНК, либо через посредники - своеобразные медиаторы канцерогенеза. К последним относят свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ.

• Первый этап физического канцерогенеза - инициация опухолевого роста. Он заключается в прямом или опосредованном воздействии агентов физической природы на ДНК.

• Второй этап - промоции. На этом этапе канцерогенеза осуществляется экспрессия онкогена и модификация нормальной клетки в раковую. В результате последовательных циклов пролиферации формируется опухоль.

. Вирусный канцерогенез: HPV - вирус папилломы человека, HSV - вирус простого герпеса

Папилломавирусная инфекция - группа вирусных инфекционных заболеваний, характеризующихся развитием папилломатозных образований на коже и слизистых оболочках, хроническим рецидивирующим течением, широким распространением, высокой контагиозностью. Возбудителями являются ДНК-содержащие вирусы семейства Papavaviridae (Вирус папилломы человека, ВПЧ). В настоящее время идентифицировано более 100 типов ВПЧ, подробно описаны более 70 типов, твердо установлен факт, что определенные типы ВПЧ могут инфицировать строго определенный вид эпителия и вызывать характерные изменения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) может быть причиной возникновения рака гениталий у женщин и плоскоклеточного рака у мужчин и женщин. Доказано, что этот вирус является причиной возникновения остроконечных кондилом и новообразований шейки матки.

Передается вирус от человека к человеку через непосредственный контакт кожных покровов или слизистых оболочек, в т.ч. половой контакт. У 50-70% детей, родившихся у инфицированных матерей, происходит вертикальная передача вируса.

Вирус простого герпеса - один из наиболее распространенных в настоящее время вирусов-возбудителей генитальных инфекций. По некоторым оценкам, вирусом простого герпеса поражено до 90% населения земли. В большинстве случаев, вирусоносительство ВПГ протекает бессимптомно, так как одновременно с инфицированием организм человека начинает вырабатывать антитела, которые не позволяют ВПГ активно размножаться. Вирус простого герпеса попадает в человеческий организм через кожу и слизистые оболочки и остается в нем на всю жизнь. ВПГ существует в клетках организма в скрытой форме, но при возникновении провоцирующих факторов, под влиянием которых снижается иммунитет, вирус простого герпеса может проявить себя через определенные симптомы. При ослаблении иммунной системы вирус герпеса начинает активно размножаться, используя для собственного воспроизводства все ресурсы и

ВПГ 1 типа (вирус простого герпеса 1 типа) вызывает генитальный герпес, герпес губ, зрительных органов, пневмонии, поражение головного мозга.

ВПГ 2 типа: тот же половой герпес, внутриутробное заражение плода.

Опоясывающий герпес: вызывает такую инфекцию, как ветряная оспа и опоясывающий лишай.

ВПГ 8 типа: Саркома Капоши (злокачественная опухоль у ВИЧ - инфицированых).

К этим же возбудителям относятся цитомегаловирус, поражающий многие органы и системы внутриутробно у плода, а так же Эпштейна - Барра: инфекционный мононуклеоз, назофариангиальную карциному (рак носоглотки)

Запущенный генитальный герпес также может стать причиной онкологических заболеваний.

Способностью вызывать трансформацию клеток и опухолей у человека обладают ВПГ-2 (рак шейки матки), ВЭБ (назофаренгиальная карцинома, лимфома Беркитта, иммунобластоидные опухоли), ЦМВ (аденокарцинома простаты, лимфопролиферативные заболевания), ГВ-8 (саркома Капоши).

. Роль эндокринной системы. Паранеопластические эндокринные синдромы

Паранеопластическими заболеваниями (паранеопластическими синдромами, паранеоплазиями) называют чрезвычайно разнородную группу заболеваний, развивающихся под влиянием злокачественного опухолевого процесса, но не вследствие непосредственного действия опухоли на ткани и органы(метастазирование, прорастание), а в результате ее возможного влияния на обменные или иные реакции, происходящие в организме.

Критериями паранеоплазии принято считать: сосуществование неонкологического и онкологического заболеваний и их параллельное развитие; исчезновение проявлений неонкологического заболевания после радикального хирургического удаления злокачественной опухоли или эффективного химиотерапевтического или лучевого лечения; возобновление симптомов паранеоплазии при рецидиве или метастазировании опухоли; статистически значимая корреляция обоих процессов на достаточном клиническом материале.

К настоящему времени описано более 70 возможных паранеопластических заболеваний, причем список их продолжает возрастать, а поток информации о паранеоплазиях из года в год увеличивается. Ниже кратко излагаются основные заболевания и патологические состояния, считающиеся паранеоплаетичеекими, в соответствии с органопатологической классификацией.

Эндокринные паранеопластические синдромы

К паранеопластическим синдромам эндокринного происхождения относятся гиперкортицизм, сопутствующий раку легкого, поджелудочной железы или раку другого органа брюшной полости, а также гипертиреоидизм при раке органов пищеварения, преимущественно у мужчин. В подобных случаях развитие паранеопластического синдрома можно расценить следующим образом: некоторые опухолевые клетки обладают гормонопродуцирующей активностью, и дефицит или, наоборот, гиперпродукция какого-либо гормона является причиной возникновения эндокринного симптомокомплекса. По-видимому, таков же механизм гипогликемии, часто сопровождающей опухолевый процесс.

Эндокринные паранеопластические синдромы сравнительно часты при бронхогенном раке, некоторые формы которого, особенно мелкоклеточная, обладают способностью эктопической гормонопродукции.

Паранеопластические поражения кроветворной системы

Паранеопластические поражения кроветворной системы встречаются сравнительно редко. К ним относятся те формы анемии, при которых злокачественная опухоль (чаще всего сопровождающаяся пролиферацией лимфатической ткани) путем аутоиммунного механизма вызывает гибель эритроцитов. Редко встречающейся формой паранеопластического синдрома является полицитемия, иногда сопутствующая опухолям почки, и, возможно, являющаяся следствием гиперпродукции эритропоэтина. Сравнительно часты нарушения свертываемости крови: особенно множественные иммигрирующие тромбозы вен. Считают, что около 5% всех случаев тромбозов вен, особенно необычной локализации (затылочная область, верхние конечности), представляют собой паранеопластическое заболевание.

Паранеопластические поражения нервной системы

Паранеопластические поражения нервной системы чаще других встречаются при раке легкого у мужчин и проявляются нервно-мышечными расстройствами, в том числе периферическими невритами. Много реже отмечают поражения центральной нервной системы в виде дегенерации нейрона и белого вещества.

Кроме периферических невритов, неврологические паранеопластические синдромы редко распознают прижизненно и обычно их истинный характер устанавливают на вскрытии.

Паранеопластические поражения мышечной системы

Паранеопластические поражения мышечной системы, кроме нейромиопатий, проявляются миопатиями, миастениями и миозитами, приводящими к атрофии. Простигмин не увеличивает мышечную силу. Мышечные боли отсутствуют, отмечается выпадение сухожильных рефлексов. Паранеопластические миопатии, по-видимому, фактически встречаются чаще, чем принято считать.

Характерными паранеопластическими синдромами являются также миастения с преимущественным поражением тазовых мышц и мышц туловища и полимиозит, обычно сопровождающийся и поражением кожи.

Паранеопластические суставные поражения

Паранеопластические суставные поражения чаще других проявляются гипертрофической остеоартропатией с преимущественным поражением пальцев рук. Характерное для этого синдрома утолщение пальцев наблюдается у больных бронхогенным раком и опухолями плевры. Часто этот паранеопластический синдром сопровождается гинекомастией.

Паранеопластические поражения лимфатические системы

Паранеопластические поражения лимфатические системы обычно выявляются при гистологическом исследовании материала биопсии или аутопсии. Они проявляются развитием туберкулоидных структур без признаков казеозного некроза в одной или нескольких группах лимфатических узлов при раке внутренних органов. Поскольку такая гистологическая структура характерна для саркоидоза (болезнь Бенье-Бека-Шауманна), подобные морфологические находки (обнаруживаемые, как правило, при исследовании регионарных лимфатических узлов с целью выявления наличия метастазов, например, при раке шейки матки, легкого и других органов) в прошлом ошибочно трактовались как случайное сочетание двух заболеваний - рака и саркоидоза. Однако в свете современных данных их трактуют как своеобразную паранеопластическую реакцию регионарных лимфатических узлов.

Паранеопластические синдромы с поражением кожи

Паранеопластические синдромы с поражением кожи весьма разнообразны. Именно кожа является наиболее частой локализацией различных паранеопластических процессов.

Наиболее подробно изученным паранеопластический заболеванием кожи является acanthosis nigricans - своеобразный хронический дерматоз, клинически характеризующийся папилломатозным утолщением и уплотнением кожи с гиперпигментацией и гиперкератозом, чаще в области подкрыльцовых впадин и затылка. Не менее чем у 2/3 взрослых пациентов с acanthosis nigricans обнаруживают рак, чаще желудка и поджелудочной железы, реже легких, а у женщин - яичника и молочной железы. Важно отметить, что у большинства больных сформировавшаяся картина acanthosis nigricans предшествует каким-либо клиническим проявлениям опухолевого процесса и такие больные, естественно, впервые обращаются к дерматологу. Поэтому диагностика дерматологом типичного acanthosis nigricans у взрослого даже при отсутствии каких-либо иных жалоб диктует необходимость тщательного онкологического обследования, а при его отрицательных результатах такие больные должны находиться под длительным диспансерным наблюдением у онколога.

Вторым по частоте сочетания со злокачественными опухолями заболеванием кожи является дерматомиозит. У больных этим заболеванием, относимым к группе коллагенозов, опухолевый процесс (рак и саркома различных органов, лейкозы, лимфомы) обнаруживают в 5-8 раз чаще, чем у сравниваемых групп остального населения.

При всех других заболеваниях кожи, описываемых в литературе как потенциально паранеопластические (независимо от их нозологической самостоятельности), частота сочетания со злокачественными опухолями внутренних органов значительно меньше, чем при acanthosis nigricans и дерматомиозите. Не исключена возможность, что некоторые из этих дерматозов отнесены к группе паранеопластических без достаточно подверженных статистически оснований, как своеобразная дань увлечения этим разделом онкологической науки.

Неклассифицируемые паранеопластические синдромы

Неклассифицируемые паранеопластические синдромы, т. е. не проявляющиеся поражением определенной системы органов, весьма разнообразны. К ним относятся лихорадки «неизвестного происхождения» у больных с метастазами (которую отнюдь не всегда можно объяснить распадом опухоли); уменьшение массы тела при отрицательном азотистом балансе, обусловленном продуктами распада опухоли; боли в тех частых случаях, когда между чувствительными нервами данной области и опухолью не существует непосредственной связи; некоторые расстройства психики и др.

Патогенез паранеопластических синдромов

Патогенез паранеопластических синдромов, так же как и механизм отдаленного действия опухоли, изучен недостаточно. Можно полагать, что эти симптомы по отношению к злокачественной опухоли являются вторичными заболеваниями, для возникновения которых фоном служит изменение внутренней среды организма. В развитии этих процессов, по-видимому, принимают участие различные факторы, такие, как кахексия, наличие гормонопродуцирующей опухолевой ткани, в том числе и эктопической, механизм аутоиммунизации, трофические расстройства и другие.

Наконец, существуют некоторые генетически обусловленные симптомокомплексы, одним из проявлений которых является злокачественная опухоль. Примерами последних являются многочисленные нозологические формы, известные в литературе по имени описавших их авторов, в частности, типично паранеопластический синдром Пейтца-Турена-Егерса, проявляющийся гиперпигментацией кожи пальцев и вокруг естественных отверстий и генерализованным, часто малигнизирующимся полипозом кишечника, и др.

Из изложенного ясно, что большинство заболеваний, относимых к паранеопластическим, могут сопутствовать неонкологическим процессам.

7.Особенности метаболизма злокачественных клеток

В метаболизме опухолевых клеток повышается скорость гликолиза (как аэробного, так и анаэробного) и увеличивается продукция лактата. Характерная для многих опухолей повышенная секреция лактата получила название "эффект Варбурга". Преимущественный анаэробный гликолиз является, по-видимому, не внутренне присущим опухолевым клеткам свойством, а скорее следствием быстрого роста при слабой обеспеченности сетью кровеносных сосудов. Поскольку установлено, что чем менее дифференцирована опухоль и чем выше скорость её роста, тем интенсивнее протекает в ней анаэробный гликолиз и слабее окислительное фосфорилирование.

Высокая потребность в глюкозе.

Анаэробный гликолиз как источник АТФ. Экспрессия активных изоферментов гликолиза (нейронспецифическая енолаза).

Клеточная пролиферация - это процесс, требующий большого количества энергии. Уменьшение поступления питательных веществ может привести к гибели клетки из-за недостатка АТФ, если не ограничить клеточную пролиферацию. Ключевым рецептором этой регуляции является гликолитический фермент пируваткиназа, определяющий использование поступающего в клетку углерода глюкозы либо на синтетические нужды, либо для производства энергии путем гликолиза.

Аэробным гликолизом называют процесс окисления глюкозы до пировиноградной кислоты, протекающий в присутствии кислорода. Все ферменты, катализирующие реакции этого процесса, локализованы в цитозоле клетки.

Этапы аэробного гликолиза:

В аэробном гликолизе можно выделить 2 этапа.

.Подготовительный этап, в ходе которого глюкоза фосфорилируется и расщепляется на две молекулы фосфотриоз. Эта серия реакций протекает с использованием 2 молекул АТФ.

.Этап, сопряжённый с синтезом АТФ. В результате этой серии реакций фосфотриозы превращаются в пируват. Энергия, высвобождающаяся на этом этапе, используется для синтеза 10 моль АТФ.

Выход АТФ при окислении 1 моль глюкозы до СО2 и Н2О составляет 38 моль АТФ.

Нейронспецифическая енолаза (НСЕ) - цитоплазматический гликолитический фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани. Повышение содержания НСЕ в сыворотке имеет место при мелкоклеточном раке лёгкого и нейробластомах, лейкозах, после лучевой и рентгенотерапии, после рентгенологического обследования.

Пентозофосфатный путь (синтез NADPH+H+, пентозы для синтеза нуклеиновых кислот).

Пентозофосфатный путь, называемый также гексомонофосфатным шунтом, служит альтернативным путём окисления глюкозо-6-фосфата. Пентозофосфатный путь состоит из 2 фаз (частей) - окислительной и неокислительной.

В окислительной фазе глюкозо-6-фосфат необратимо окисляется в пентозу - рибулозо-5-фосфат, и образуется восстановленный NADPH.

В неокислительной фазе рибулозо-5-фосфат обратимо превращается в рибозо-5-фосфат и метаболиты гликолиза.

Пентозофосфатный путь обеспечивает клетки рибозой для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов и гидрированным ко-ферментом NADPH, который используется в восстановительных процессах.

Ферменты пентозофосфатного пути, так же, как и ферменты гликолиза, локализованы в цитозоле.

Наиболее активно Пентозофосфатный путь протекает в жировой ткани, печени, коре надпочечников, эритроцитах, молочной железе в период лактации, семенниках.

Редуцированный ЦТК. Цитратлиаза. Цитрат как субстрат синтеза компонентов мембраны - жирных кислот и холестерина.

Ключевыми ферментами ЦТК являются цитратсинтаза и изоцитратдегидрогеназа. Основные аллостерические регуляторы этих ферментов - это АТФ и АДФ. Если в клетке много АТФ, то АТФ выступает как ингибитор этих ключевых ферментов. Однако изоцитратдегидрогеназа угнетается АТФ сильнее, чем цитратсинтетаза. Это приводит к накоплению цитрата и изоцитрата в матриксе митохондрии. При накоплении цитрат выходит из митохондрии в цитоплазму. В цитоплазме есть фермент цитратлиаза. Этот фермент расщепляет цитрат на ЩУК и Ацетил-КоА.

Условием для выхода Ацетил-КоА из митохондрии в цитоплазму является хорошее обеспечение клетки АТФ. Если АТФ в клетке мало, то Ацетил-КоА расщепляется до СО2 и Н2О.

В ходе синтеза жирных кислот в каждом цикле удлинения используется не сам Ацетил-КоА, а его производное - малонил-КоА (при -окислении каждый цикл укорочения приводит к образованию Ацетил-КоА).

Эту реакцию катализирует фермент ацетил-КоА-карбоксилаза. Это ключевой фермент в мультиферментной системе синтеза ЖК. Этот фермент регулируется по типу отрицательной обратной связи. Ингибитором является продукт синтеза: ацил-КоА с длинной цепью (n = 16) - пальмитоил-КоА. Активатором является цитрат. В состав небелковой части этого фермента входит витамин H (биотин).

Далее происходит поэтапное удлинение молекулы Ац-КоА на 2 углеродных атома за каждый этап за счет малонил-КоА. В процессе удлинения малонил-КоА теряет СО2. После образования малонил-КоА основные реакции синтеза жирных кислот катализируются одним ферментом - синтетазой жирных кислот (фиксирован на мембранах эндоплазматического ретикулума). Синтетаза жирных кислот содержит 7 активных центров. Участок, связывающий малонил-КоА, содержит небелковый компонент - витамин B3 (пантотеновую кислоту).

После этого ацил-АПБ вступает в новый цикл синтеза. К свободной SH-группе ацилпереносящего белка присоединяется новая молекула малонил-КоА. Затем происходит отщепление ацильного остатка, и он переносится на малонильный остаток с одновременным декарбоксилированием, и цикл реакций повторяется.

Таким образом, углеводородная цепочка будущей жирной кислоты постепенно растет (за каждый цикл - на два углеродных атома). Это происходит до момента, пока она не удлинится до 16 углеродных атомов (в случае синтеза пальмитиновой кислоты) или более (синтез других жирных кислот). Вслед за этим происходит тиолиз, и образуется в готовом виде активная форма жирной кислоты - ацил-КоА.

Продукция лактата, локальный ацидоз, гибель окружающих клеток. Роль в инвазии опухоли.

Лактат образуется из пирувата в качестве конечного продукта анаэробного гликолиза. Эта окислительно-восстановительная реакция требует восстановленного никотинамидаденин-динуклеотида (NADH) и иона водорода (Н+) и катализируется лактатдегидрогеназой (ЛДГ).

Молочнокислый ацидоз может рассматриваться как нарушение равновесия между скоростью продукции лактата в тканях с активным гликолизом и скоростью его утилизации тканями с активным глюконеогенезом.

Усиление ангиогенеза как реакция на тканевую гипоксию. Роль фактора HIF-1- транскрипционный фактор, обеспечивающего повышение экспрессии VEGF и рецепторов VEGF в ответ на уменьшение содержания кислорода (гипоксию) (кроме этого HIF-1 изменяет экспрессию генов, контролирующих транспорт глюкозы и гликолиз, что обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии).

Неэффективный апоптоз. Иммортализация опухолевых клеток.

Нормальные клетки трудно перевести в культуру и практически невозможно поддерживать ее длительно, поскольку после определенного числа клеточных делений (пассажей) их размножение постепенно замедляется, затем прекращается полностью и клетки в конце концов погибают (так называемый барьер Хейфлика). Число пассажей, которые клетки способны пройти в культуре, различно у разных видов и зависит от возраста животного, от которого эти клетки были исходно получены (чем моложе организм, тем больше возможное число пассажей). По-видимому, в клетке существует некий биологический счетчик числа делений, включающий программу старения и гибели по достижении какой-то критической величины.

В противоположность этому трансформированные клетки иммортализованы, т.е. могут делиться неограниченно долго, не проявляя признаков старения. У них, кроме того, часто обнаруживают различные дефекты механизма апоптоза, в силу чего они способны выживать в условиях, гибельных для нормальных клеток. Благодаря этому свойству культуры опухолевых клеток можно поддерживать десятилетиями.

Экспрессия транспортеров ABC (ATP binding cassette). Формирование устойчивости опухолевых клеток к действию лекарств.

Исследование экспрессии генов и активности ABC-транспортеров в опухолевых клетках позволяет оценивать потенциал их резистентности.

Пределы возможностей хирургического метода лечения злокачественных опухолей определяются объемом нормальной ткани, который можно удалить без ущерба для функции органа. Устойчивость к лучевому воздействию зависит от радиационной толерантности прилежащих к опухоли нормальных тканей, в то время как применению противоопухолевых препаратов в очень больших дозах препятствует не только их токсическое воздействие на нормальные ткани, но и то обстоятельство, что сами опухолевые клетки обладают резистентностью (временной или постоянной) к воздействию противоопухолевых средств. Временная резистентность может быть связана с тем, что клетки опухоли находятся в разных фазах клеточного цикла деления, в зонах, недоступных для действия, лекарственных средств (например, центральная нервная система или яичко), или в центре слабоваскуляризованных новообразований, т. е. участках, недосягаемых для активной дозы препарата. Стойкая резистентность объясняется особенностями механизмов транспортировки лекарственных веществ в организме человека, их дезактивации и восстановления ущерба, нанесенного действием химиопрепаратов.

. Понятие о раковой кахексии

Ряд общих изменений в организме, создающихся непосредственно самим ростом и распадом злокачественной опухоли. Это общее состояние истощения и отравления больного раком организма.

Характерные признаки кахексии: исхудание, анемия, нервно-мышечная слабость, понос, отеки, иногда бред и кома. Кахексия развивается скорее и раньше достигает тяжелых степеней при эпителиальных злокачественных опухолях. Злокачественные опухоли кожи, молочной железы, матки могут протекать без заметного нарушения здоровья. Рак желудка может протекать и с кахексией и без нее.

Кахексия характерна для тех больных, у которых идет бурный распад опухолевых масс. Объем опухоли решающего значения для возникновения кахексии не имеет.

Выдвинуто несколько теорий возникновения кахексии.

. Интоксикация от ядов самих раковых клеток или сопутствующих раку осложнений.

. Повреждение печени в результате образования в раковой опухоли большого избытка молочной кислоты, поступающей в отводящие вены опухоли. Уравновешивание организмом этой кислоты совершается за счет сгорания сахара крови с мобилизацией для этого своих углеводных запасов. Благодаря этому организм теряет энергию и не может возместить свои потери.

Не следует смешивать с кахексией часто встречающуюся анемию вследствие кровотечения при распаде злокачественных опухолей.

. Основные онкомаркеры, их роль в диагностике

Опухолевые маркеры - это специфические вещества, продуцируемые злокачественными клетками или клетками «хозяина» в ответ на появление онкозаболевания. Они представляют собой макромолекулы (в основном белки с углеводным или липидным компонентом), которые формируются внутри или на поверхности опухолевых клеток или же в результате индукции образуются в других клетках.

Альфа-фетопротеин (АФП)

• Выявление, мониторинг течения и эффективности терапии первичной гепатоцеллюлярной карциномы;

• Мониторинг, эффективность терапии и диагностика гермином;

• Выявление пороков развития плода (дефекты нервной трубки и брюшной стенки, синдром Дауна) и мониторинг состояния плода в течение беременности.

Хорионический гонадотропин (β-ХГЧ)

• ранняя диагностика беременности;

• мониторинг эффективности терапии и диагностика рецидивов трофобластических опухолей, хорионкарцином яичка или плаценты, хорионаденом, семином.

Раковый антиген 125 (СА 125)

• мониторинг течения и эффективности терапии серозной карциномы яичника.

Углеводный антиген 19-9 (СА 19-9)

• диагностика карциномы поджелудочной железы.

После РЭА является вторым по важности маркером для диагностики карциномы желудка. Возможно применение для дифференциальной диагностики карциномы поджелудочной железы и панкреатита. Для ранней диагностики карциномы поджелудочной железы не пригоден.

Раковый антиген 15-3 (СА 15-3)

• мониторинг течения заболевания и эффективности терапии при карциноме молочной железы. Опережает проявление клинических симптомов на несколько месяцев.

Муциноподобный карцинома-ассоциированный антиген (МСА)

• мониторинг течения и выявление рецидивов карциномы молочной железы.

Нейрон-специфическая енолаза (НСЕ)

• диагностика и эффективность терапии мелкоклеточной карциномы легких (SCLC).

-микроглобулин

• мониторинг множественной миеломы, неходжкинские лимфомы, мониторинг состояния пациентов со СПИД и перенесших трансплантацию органов.

Раковый антиген 242 (СА 242)

• основной маркер, используемый для диагностики и мониторинга рака поджелудочной железы, толстого кишечника и прямой кишки.

Раковый эмбриональный антиген (РЭА)

• мониторинг течения заболевания и эффективности терапии рака толстого кишечника, молочной железы, легкого, для диагностики С-клеточной карциномы. Пригоден для скрининга группы риска, но в основном, для мониторинга развития заболевания и эффективности терапии у пациентов с колоректальной карциномой.

Простато-специфический антиген (ПСА)

• применяется для дифференциальной диагностики доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы (наряду с данными пальцевого ректального исследования, ультразвукового сканирования предстательной железы с биопсией под ультразвуковым контролем).

. Научно-обоснованные подходы и перспективы диагностики, профилактики и лечения рака

Современные методы лечения онкологических больных:

• Хирургический метод

В основе хирургии рака лежит принцип абластики. Под абластикой в хирургии злокачественных опухолей понимают такой способ оперирования, при котором удаляют все опухолевые элементы в пределах здоровой ткани. Хирургическое лечение при опухолевых заболеваниях заключается в иссечении опухоли в пределах здоровой ткани с одновременным удалением лимфатических путей и регионарных лимфоузлов. Так, удаление молочной железы производится вместе с клетчаткой и лимфатическими узлами подмышечной и подключичной областей; резекция желудка с удалением обоих сальников.

В качестве самостоятельного лечения хирургический метод применяется при лечении больных раком желудка, печени, желчного пузыря, кишечника. При раке молочной железы, легких, мочевого пузыря, пищевода хирургический метод как самостоятельный может применяться только в ранних стадиях заболевания. В более поздних стадиях операция сочетается с предоперационным или послеоперационным лучевым лечением.

При многих локализациях рака хирургическое лечение сочетается как с лучевым методом, так и с химиотерапией. Такая тактика объясняется неодинаковой чувствительностью к лучевому воздействию злокачественных опухолей различных локализаций.

• Лучевой метод

Как самостоятельный метод может применяться при лечении рака кожи, нижней губы, слизистых оболочек полости рта, гортани, рака шейки матки, лимфосарком, злокачественных опухолей носоглотки, миндалин, лимфогранулематоза. Однако при этих локализациях возможны разные сочетания и применение других методов в зависимости от распространения процесса. При других локализациях и гистологических формах злокачественных опухолей лучевое лечение сочетается с хирургическими и химиотерапевтическими методами.

Лучевое лечение осуществляется рентгеновскими лучами и гамма-лучами радиоактивных элементов. Достижения современной физики позволили значительно усовершенствовать метод лучевого лечения, оснастив лечебные учреждения аппаратами сверхвысокого напряжения, дающими жесткие лучи высокой проникающей активности (бетатрон, линейные ускорители). Искусственные радиоактивные элементы, заменив дорогостоящий радий, позволили широко внедрить этот наиболее эффективный вид лучевого лечения. Такие аппараты имеют мощный заряд радиоактивного изотопа кобальта. Радиоактивным цезием заряжены короткофокусные гамма-установки. Лечение радиоактивными изотопами производится не только воздействием заряда на расстоянии (дистанционного), но и путем непосредственного введения радиоактивного элемента в ткань опухоли или около нее в виде радиоактивных игл, зерен или жидких изотопов. В настоящее время разработаны шланговые аппараты, позволяющие производить внутриполостное облучение. Например, облучение шейки, цервикального канала матки при поражении их раковым процессом.

Широко внедрено лечение жидкими изотопами: радиоактивным йодом при раке щитовидной железы, радиоактивным фосфором при лечении костной системы и при заболевании кроветворной системы.

Сочетание наружного облучения с внутритканевым или внутриполостным, рентгенотерапии с телегамматерапией часто повышает эффективность лечения. Такой метод лучевого лечения называется сочетанно-лучевой терапией. Методика лучевого лечения, а также величины разовых и суммарных очаговых доз определяются задачами лечения, локализацией, распространением опухолей и ее гистологической структурой.

• Химиотерапевтический метод

Обоснованием для применения химиотерапии злокачественных новообразований является теоретическая возможность относительно избирательного подавления роста злокачественной клетки (девитализация их) без значительного повреждения здоровых тканей и органов больного. Многие химиотерапевтические препараты помогают онкологам в их борьбе со злокачественными опухолями получать хорошие отдаленные результаты. Однако не все локализации и формы злокачественной опухоли одинаково чувствительны к химиопрепаратам. Например, хорионэпителиома матки излечивается химиотерапевтическим методом, рак шейки матки и плоскоклеточный рак легких устойчивы к противоопухолевым препаратам.

Многие противоопухолевые препараты обладают специфичностью действия. Комбинация из двух и более обоснованно подобранных химиотерапевтических препаратов (полихимиотерапия) повышает эффективность лечения. Полихимиотерапия широко используется при комбинации с другими методами лечения. Сведения о синергизме лекарств получают в результате предклинических исследований. При различных злокачественных опухолях человека существуют рекомендации по наиболее эффективной химиотерапии - так называемой первой линии, а также для дальнейшего лечения при недостаточном эффекте (вторая и третья линии).

• Гормонотерапия

Некоторые злокачественные опухоли развиваются на фоне нарушения гормонального равновесия в организме. Применяются препараты мужского полового гормона (андрогены), женского полового гормона (эстрогены), гипофиза и надпочечника (глюкокортикоидные гормоны).

Рациональная терапия предполагает предварительный анализ содержания рецепторов эстрогенов, прогестерона, андрогенов в ткани опухоли. Рецепторы определяются в удаленной опухоли или при биопсии. Обычно первичная опухоль и множественные ее метастазы имеют сходные характеристики по уровням рецепторов гормонов. Применяют антиэстрогены, андрогены, кортикостероиды, прогестины - при раке молочной железы, раке эндометрия, эстрогены - при раке предстательной железы и т. д. Повышение эффективности лечения достигается удалением гормональных желез (яичников, яичек), выключением функции гипофиза (облучение, удаление, назначение рилизинггормонов гипофиза). Эндокринная терапия может быть основным методом лечения (например, при раке молочной железы и тела матки в глубокой менопаузе при высоком уровне рецепторов эстрогенов и/или прогестерона). Часто цитостатические и эндокринные препараты применяют совместно, что увеличивает эффективность лечения.

• Биотерапия

Биотерапия включает применение различных природных биологически активных агентов (интерфероны, интерлейкины и т. д,), проведение иммунотерапевтических мероприятий с использованием вакцин, активированных лимфоцитов, иммуномодулирующих фармакологических препаратов и т. д. Это - новая перспективная область медицины, развитие которой тесно связано с совершенствованием тестирования иммунологических реакций у человека, получением рекомбинантных и принципиально новых фармацевтических препаратов, а также с достижениями экспериментальной иммунологии. Применение биотерапии в онкологической практике только начинается. Введены в практику Т-активин, леакадин, реаферон. Предстоит накопление научных сведений и более значительного практического опыта для выяснения роли биотерапевтических воздействий в общей системе современного лечения больных со злокачественными опухолями.

. Влияние образа жизни на риск возникновения рака.

Существенный вклад в развитие ряда онкологических заболеваний вносит курение. С курением связывают 87% смертности от рака легкого и большую часть заболеваний раком гортани, ротовой полости, пищевода и мочевого пузыря. Кроме того, имеется тесная ассоциация курения с развитием и смертностью от рака почки, поджелудочной железы, шейки матки, печени, носовой полости. Курение наносит вред здоровью не только курящим -пассивное курение также значительно повышает риск рака легких.

Курение - главная причина повышения частоты заболевания раком легкого в последние 50 лет и до настоящего времени. Исследования табачного дыма показали, что он содержит на 1 сигарету 5-180 нитрозамннов и целый ряд других канцерогенных и токсических веществ. В табачном дыму обнаружено более 10 канцерогенных полициклических углеводородов.

Некоторые виды рака связаны с избыточным весом. У женщин это рак матки, желчного пузыря, шейки матки, яичников, груди и толстой кишки. Мужчины с избыточным весом имеют огромный риск развития рака толстой кишки, прямой кишки и простаты. Для некоторых видов рака, таких как толстой кишки или дыхательных путей не выяснено до конца увеличивается ли риск из-за дополнительного веса, или из-за жирной и высококалорийной диеты.

Все типы рака, вызванного у подопытных животных экспериментально, развивались быстрее при высококалорийной диете, независимо от того, создавался ли избыток жиров или углеводов. Напротив, низкокалорийная пища, лишенная рафинированных углеводов и жиров, замедляла рост опухоли. Высококалорийная пища из рафинированных продуктов ускоряет рост злокачественной опухоли и у человека.

Рост опухоли подавляется витамином А, который не обнаруживается в раковых клетках. Раковые клетки имеют намного более низкое содержание витамина В2 и пантотеновой кислоты, чем нормальные ткани, и прием этих витаминов защищает организм, не стимулируя рост злокачественного новообразования. Дефицит витамина В6 в пище замедлял рост некоторых опухолей, но нормальные клетки настолько повреждались, что продолжительность жизни не увеличивалась. Пища с дефицитом витамина В6, которую давали больным лейкемией или раком лимфатических узлов, вызывала у некоторых появление конвульсий, но не замедляла развитие рака.

Малоподвижный образ жизни связывают с развитием рака молочной железы, толстого кишечника, предстательной железы и эндометрия.

Источник: http://meduniver.com/Medical/gistologia/368.html MedUniver

Профессиональная вредность

К профессиональным относят опухоли, возникновение которых связано с длительным воздействием определенных производственных вредностей, а именно химических и физических факторов, являющихся канцерогенными. Канцерогенами принято называть физические, химические, вирусные факторы, способные вызвать или ускорять развитие новообразований, точнее агенты, которые в силу своих физических, химических или биологических свойств могут вызвать необратимые изменения или повреждения в генетическом аппарате.

Подавляющее большинство профессиональных опухолей составляют рак кожи, рак легких, рак мочевого пузыря. Достаточно редко встречается рак других локализаций - гортани, пищевода, желчных проходов, а также саркома печени и других органов. Локализация профессиональных опухолей характеризуется некоторыми особенностями. Так, профессиональный рак кожи локализуется чаще всего на не закрытых одеждой участках кожи. Видное место среди профессиональных видов рака занимает рак легких, развивающийся при хроническом вдыхании различных пылей, газов и паров. При некоторых пневмокониозах опухоль чаще всего возникает на участках наибольшего развития склероза. Особую локализацию опухоли отмечают при раке от никеля. Многие из этих опухолей происходят, помимо легких, из носовых ходов, решетчатой кости. Канцерогенные вещества (бензидин), выделяющиеся из организма через органы мочевыделения, вызывают рак мочевого пузыря.

Большинство профессиональных видов рака возникают после длительного воздействия канцерогенных факторов. Латентный период исчисляется годами, нередко десятками лет. Рак часто развивается у рабочих спустя длительный срок после оставления ими своей профессии. Очень редко наблюдается необычайно быстрое развитие опухоли после однократного воздействия вредного вещества. Почти во всех случаях возникновению профессионального рака предшествуют предраковые изменения в виде папиллом. Гистологически в этих случаях отмечают метаплазию и атипическое разрастание эпителия.

Список литературы

1. Биохимия для медицинских вузов /под ред.Е.С.Северина Издательство: М.: ГЭОТАР-МЕД .Год: 2004 стр.702-730

. Клиническая биохимия / Маршалл В.Дж. Издательство: «Бином» (Москва)

Год: 1999. стр.319-324

. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. Издательство: Москва "МЕДИЦИНА" Год выпуска: 1995. Стр.186-200

. Лекции по частной патологической анатомии / Повзун С.А. СПб. Год издания: 1999 г. Стр.34-36, 94-96, 107-108.

5. www.wikimedi.ru <http://www.wikimedi.ru>

. www.cancer.ic.ck.ua <http://www.cancer.ic.ck.ua>

. www.medkurs.ru