**ВВЕДЕНИЕ.**

Целью данного реферата является сравнение двух процессов - процесса злокачественного перерождения ткани и процесса репаративной регенерации. На первый взгляд в них нет ничего общего, хотя наверняка это не так.

Мой реферат будет состоять из трех частей - в первой и второй частях я опишу сущность процессов репарации и онкогенеза, влияющие на эти процессы факторы, некоторые основные понятия связанные с этими явлениями. В последней, третьей части я попытаюсь сравнить некоторые явления и процессы, имеющие место быть в том или другом случае.

Начать следует с основных понятий:

«РЕГЕНЕРАЦИЯ (позднелатинское <SPAN lang=EN-US>regeneratio</SPAN> – возрождение, восстановление) – обновление структур организма в процессе жизнедеятельности и восстановление структур, утраченных в результате патологических  процессов. Различают физиологическую и репаративную регенерацию.

Физиологическая регенерация – непрерывное обновление структур на клеточном (смена клеток крови, эпидермиса, печени и д.р.) и внутриклеточном  (обновление клеточных органелл) уровнях, благодаря чему обеспечивается функционирование органов и тканей.

Репаративная регенерация – процесс ликвидации структурных повреждений после действия патогенных факторов. В ее основе лежат такие же механизмы, как и при физиологической регенерации, она отличается лишь большей интенсивностью проявлений. Репаративную регенерацию, в процессе которой восстанавливается ткань, идентичная погибшей, называется полной, или реституцией. В ряде случаев в результате репаративной регенерации в зоне повреждения образуется не специфическая для данного органа ткань, а рубец – неполная регенерация или субституция. При некоторых состояниях организма (гиповитаминозе, истощении и д.р.) течение репаративной регенерации бывает затяжным, качественно извращенным (сопровождается образованием длительно незаживающих язв, формирование ложного сустава и д.р.), то есть наблюдается патологическая регенерация.

Процесс регенерации происходит на всех уровнях – органном, тканевом, клеточном, внутриклеточном. Осуществляется он путем деления клеток, обновления внутриклеточных структур и их размножения.

ОНКОГЕНЕЗ представляет собой длительный и многостадийный процесс, состоящий из совокупности событий, которые в экспериментальных моделях разделяют на стадии ***инициации, промоции и прогрессии***. Хотя концепция многостадийности онкогенеза была разработана исходя из результатов опытов с использованием лабораторных животных, считается, что у человека опухолевый процесс развивается подобным образом. Согласно существующим представлениям, неопластическое перерождение ткани может происходить в результате генетических изменений в одной клетке , которая в результате митотического деления дает начало клону клеток, имеющих трансформированный фенотип. Эти клетки претерпевают множественные изменения, прежде чем стать опухолевыми, и каждая из стадий онкогенеза характеризуется определенными фенотипическими, генотипическими и биохимическими особенностями.

**РАКОВОЕ ПЕРЕРОЖДЕНИЕ.**

**ОНКОГЕНЫ, ПРОТООНКОГЕНЫ, АНТИОНКОГЕНЫ.**

Во всех нормальных клетках есть гены, близкие по структуре к вирусным онкогенам, они были названы протоонкогенами. Эти гены регулируют нормальное поведение клетки – ее ответ на ростовые факторы, на гормоны, нормальный темп и «расписание» делений. Протоонкогены находятся под тщательным и жестким контролем других генов. Мутации протоонкогенов выводят их из-под воздействия контролирующих генов, делают их автономными. Как правило, воздействие различных канцерогенных факторов приводит к постоянной активности протоонкогена. Так хромосомные транслокации ведут к тому, что потоокоген попадает под контроль постоянно действующего в данной ткани гена, и он работает непрерывно, не давая клетке выйти из цикла делений (myc), или посылая непрерывные сигналы с мембраны в ядро(ras) , или приводя к синтезу ростовых факторов, посылающих для той же клетки сигналы к делению (аутокринная стимуляция). Канцерогенные вещества и облучение обладают высокой мутагенной активностью, они вызывают изменения во многих генах, в том числе и в протоонкогенах. Эти мутации могут вести либо к нарушению регуляции протоонкогена, и тогда он выходит из-под контроля, либо к изменению свойств белка, контролируемого этим геном. Мутировавшие онкогены могут вызывать синтез онкобелка с измененными свойствами, и этот белок вызывает уже те процессы, которые определяют характерное асоциальное поведение клетки.

Итак, общим звеном в возникновении опухолей является онкоген, внесенный в клетку вирусом, или возникший из протоонкогена, а результате мутации, или выведенной из-под контроля сдерживающих генов хромосомной транслокации. Но в последние годы найдено еще одно звено, по-видимому, наиболее общее звЕно канцерогенеза – гены-супрессоры опухолей, подавляющие активность онкогенов. Главный представитель антионкогенов - р53 , названный по продукту от р-protein, и 53 – тк вес 53000 дальтон.

Было показано, что накопление продуктов нормального гена р53 останавливает прохождение клеткой митотического цикла на границе G1 и S . в результате поврежденная клетка не может удвоить поврежденную ДНК и передать геном своим клеткам-потомкам при делении. У клетки есть спец ферменты, ремонтирующие испорченную ДНК. Если через какое-то время повреждение исправлено, то вызванный р53 блок деления снимается, и клетка может вновь размножаться. Если повреждение ДНК не исправлено, тор53 включает программу апоптоза.

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

**ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК.**

Самой характерной биологической особенностью опухолевых клеток является их автономность – независимость темпа размножения и других проявлений их жизнедеятельности от внешних воздействий (по отношению к клеткам), изменяющих и регулирующих жизнь нормальных клеток. Неправильно считать автономность абсолютной, понимать ее как полную независимость опухоли - любое новообразование сохраняет ту или иную степень зависимости от воздействующих на него факторов.

Также признаком многих, особенно злокачественных, опухолей я является анаплазия ткани, возвращение ее к более примитивному типу.

Для морфологической анаплазии характерна утрата опухолевой тканью особенностей, характерных для исходных дифференцированных тканей. Степень анаплазии может нарастать в ходе развития опухолей.

Наряду с морфологической анаплазией можно говорить о функциональной анаплазии – частичной или полной утрате опухолевой тканью способности выполнять специфические функции, характерные для соответствующей нормальной ткани: секреторные, сократительные и т.д..

Биохимическая анаплазия проявляется в исчезновении из опухолевых клеток части, или всех специфических ферментов, характерных для исходных клеток. Так , в клетках анаплазированных гепатом не выявляются многие ферменты, специфические для нормальной печеночной клетки.

Наряду с исчезновением белков, характерных для ткани взрослого животного, в некоторых типах опухолей возобновляется синтез белков, специфичных для эмбриона. Наиболее ярким примером является возобновление синтеза эмбрионального альфа-фетопротеина клетками гепатом человека и животных.

Иммунологическая анаплазия проявляется в исчезновении из опухолевых клеток ряда антигенов, типичных для нормальных клеток того же типа (антигенное упрощение).

Инвазивный рост – способность опухолевой ткани врастать в окружающие ткани и, разрушая, замещать их. Это – характерная черта злокачественности.

Метастазирование также принадлежит к числу наиболее характерных отличительных особенностей злокачественных опухолей. Основными этапами процесса можно считать отделение опухолевых клеток от основного узла и попадание их в кровеносный или лимфатический сосуд, циркуляцию этих клеток в крои, или лимфе, прилипание клеток к сосудистой стенке и образование опухолевого эмбола, выход клеток из сосуда и пролиферацию их с образованием метастатического узла.

**ОНКОГЕНЕЗ.**

***Инициация*** онкогенеза — это процесс, в ходе которого химические, физические и биологические агенты изменяют определенные элементы генома клетки-мишени. Для того чтобы изменения, произошедшие во время инициации онкогенеза, закрепились, необходимо, чтобы осуществилась репликация ДНК клетки. Мутации определенных генов могут изменить свойства клеток. Изменения генома в первую очередь затрагивают гены, ответственные за основные жизненно важные функции клеток. Для возникновения рака недостаточно единичной мутации, а необходимы изменения в нескольких (не менее двух) генах, один из которых обеспечивает иммортализацию (бессмертие) клеток, а другой — развитие злокачественного фенотипа.

***Промоция*** онкогенеза — это стадия, которая характеризуется увеличением популяции инициированных клеток и дальнейшими изменениями в их геноме под влиянием промоторов канцерогенеза, причем последние могут быть как генотоксическими канцерогенами, так и эндогенными факторами (например, стимуляция гормонами). Так формируется и увеличивается популяция клеток с геномными повреждениями, предшествующими их злокачественному перерождению. При этом возрастает вероятность вторичной мутации в какой-нибудь из клеток в этой популяции, поскольку делящиеся клетки более чувствительны к действию мутагенов. Главная особенность стадии промоции - ее обратимость и наличие концентрационного порога в действии промоторов .

***Прогрессия*** онкогенеза — это активная стадия опухолевого процесса, когда пролиферация клона трансформированных клеток приводит к образованию опухоли. Характерные признаки: усиление скорости роста клеток на фоне снижения дифференцировочного потенциала этих клеток, проявление инвазивных свойств и способности к метастазированию, нестабильность генома и хромосомные абберации (изменение числа наборов хромосом или числа отдельных хромосом, перестройки хромосом). Опухолевые клетки обладают преимуществами перед нормальными клетками для роста и выживаемости в одинаковых условиях. Для стадии прогрессии характерны глубинные нарушения уже между опухолью и организмом.

В опухолевых клетках немного генов с измененной структурой. Все опухолеспецифические гены проявляются по их измененной экспрессии, приводящей в итоге к опухолевому фенотипу клеток.

Обнаружено, что в ответ на повреждение структуры ДНК и другие, стрессовые для клетки воздействия быстро повышается продукция р53, что может вызывать либо остановку клеточного цикла, либо апоптоз, а неспособность белка гена р53 дикого типа транслоцироваться в ядро клетки препятствует функционированию гена в качестве супрессора. Вероятно, именно эта роль белка р53 в качестве "охранника генома" может обьяснить то обстоятельство, что ген р53 наиболее часто изменен в опухолях человека. Несмотря на многочисленные доказательства роли белка р53 в апоптозе, выявлен ряд других генов, активация которых наблюдается во время р53-опосредуемого апоптоза. Кроме того, непонятно каким образом проапоптическое действие белка р53 может реализоваться независимо от транскрипционной активности этого белка или почему в одних случаях р53 вызывает апоптоз, тогда как в других происходит только остановка клеточного цикла.

Известно, что при прохождении клетки по циклу в нескольких критических временных точках после проверки правильности реализации генетической программы в ответ на действие как внутриклеточных, так и внеклеточных стимулов клетка может либо завершить митоз, либо остановить клеточный цикл для репарации повреждений, либо включить механизмы апоптоза. Процесс клеточного деления происходит в результате циклической и регулируемой во времени активации специфических ферментов, которые фосфорилируют (и таким образом регулируют) белки, необходимые для прохождения митоза. Эти ферменты, называемые циклинзависимыми киназами (CDK), активируются при связывании с белковым кофактором — циклином, что способствует продвижению клеток по фазам цикла, и ингибируются специфическими белками (CDK-ингибиторами или CDI), что препятствует реализации клеточного цикла

Показано, что глюкокортикоидные гормоны, индуцирующие апоптоз, после связывания с соответствующими специфическими рецепторами клеток-мишеней действуют на уровне регуляции экспрессии генов, продукты которых ответственны не только за пролиферацию, но и за апоптоз. Этими продуктами являются с-Myc, циклин D3 и одна из его каталитических субъединиц - cdk 4, а также белки рRb и E2F .

Теломераза — клеточный фермент, обеспечивающий восстановление длины теломерного участка хромосомной ДНК, в большинстве клеток нормальных тканей отсутствует. В клетках злокачественных опухолей ген теломеразы активен. Однако, несмотря на то, что экспрессия теломеразы является одним из характерных маркеров злокачественности клеток, сама по себе она не служит причиной возникновения рака, поскольку клетки, трансформированные геном теломеразы, сохраняют нормальный фенотип. Поэтому ингибиторы теломеразы предполагается использовать для ограничения числа циклов деления опухолевых клеток.

# Факторы роста

Факторы роста и контролируемые ими механизмы вызывают неудержимую пролиферацию клеток, их подвижность, инвазивность, ангиогенез и фенотип.

***ЭФР*** - эпидермальный фактор роста играет важную роль в регуляции жизнедеятельности нормальных и опухолевых клеток. Вызывает устойчивость к апоптозу.

***РЭФР*** — это трансмембранный клеточный рецептор, синтез которого кодируется геном с-erb B1. Установлено, что в ряде опухолей человека в результате амплификации этого гена многократно возрастает синтез вышеупомянутого рецепторного белка. РЭФР состоит из трех основных функционально различных доменов: лигандсвязывающего, трансмембранного и цитоплазматического, обладающего эндогенной протеинкиназной активностью и катализирующего фосфорилирование белков плазматической мембраны, включая и сам рецептор, и белков цитозоля, в основном по остаткам тирозина. Последнему домену отводится важная роль в передаче регуляторного сигнала внутри клеток-мишеней. При амплификации гена с-erb B1 клетка становится более восприимчивой к воздействию ростовых факторов и реагирует на ростстимулирующие субстанции, которые продуцируются интрацеллюлярно. Такой механизм клеточной саморегуляции, известный как аутокринная петля регуляторного роста, выводит процесс роста опухолевых клеток из-под влияния контролирующих систем организма и многими исследователями он рассматривается в качестве промотора канцерогенеза в солидных опухолях человека различной локализации и гистогенеза. В одной клетке-мишени может одновременно активироваться несколько аутокринных петель, гетерогенных по составу лигандов и их рецепторов. ЭФР-подобные цитокины могут стимулировать пролиферацию трансформированных клеток также с помощью паракринного механизма, например, в случае их синтеза нормальными клетками, соседствующими с опухолевым очагом. Учитывая то, что предшественники цитокинов семейства ЭФР локализованы в плазматической мембране клеток, следует иметь в виду и их способность стимулировать пролиферацию сопредельных клеток по юкстакринному механизму, т.е. когда сигнальная молекула фактора роста, обладая физиологической активностью еще находясь в составе плазматической мембраны, может взаимодействовать с клеткой-мишенью.

Сосудистая патология является ключевой в прогрессии некоторых опухолей, она характеризуется повышенной проницаемостью сосудов для компонентов плазмы крови и гиперкоагуляцией. К цитокинам, обладающим выраженным ангиогенным действием, относят ФРЭС, основной и кислый ФРФ, инсулиноподобный фактор роста I, фактор роста гепатоцитов, ангиопоэтин, плацентарный фактор роста (ПФР), связываемый гепарином ЭФР, ТФР-бета.

***Инвазия.*** Изменения внеклеточного матрикса и базальной мембраны в настоящее время рассматривается в качестве важнейших звеньев инвазии опухолевых клеток. Инвазивный потенциал опухолевой клетки определяется ее способностью активно мигрировать и вызывать частичную деградацию соединительной ткани. Миграция клеток осуществляется за счет их динамического взаимодействия друг с другом и с внеклеточным матриксом. Трансмембранные белки интегрины связывают внеклеточный матрикс с цитоскелетом путем образования специальных белковых комплексов. Лигандами интегринов служат белки внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин), а цитоплазматические участки интегринов соединены с актиновыми филаментами цитоскелета с помощью таких белков, как талин, тензин, актинин-альфа. Таким образом, интегрины опосредуют двунаправленную передачу регуляторных сигналов из клетки в клетку. С цитоплазматическими доменами интегринов может взаимодействовать протеинкиназа ILK(integrin-linked kinase), активность, которой стимулируется после прикрепления клеток к внеклеточному матриксу.

Другой класс трансмембранных белков, участвующих в образовании контактов между цитоскелетными структурами клеток — кадгедрины. Они связываются с микрофиламентами, микротрубочками и промежуточными филаментами с помощью специальных адапторных белков. При снижении экспрессии кадгедринов значительно ослабляется межклеточная адгезия и адгезия к белкам внутриклеточного матрикса, что определяет способность опухолевых клеток к инвазии.

Cпособность опухолевых клеток при инвазии в окружающие ткани вызывать частичную деградацию соединительнотканных структур реализуется за счет активности ряда протеиназ: цистеиновых, сериновых, аспарагиновых и металлопротеиназ. Последние относятся к семейству, включающему следующие эндопептидазы: коллагеназу, желатиназу и стромилизины. Активность протеиназ регулируется специфическими эндогенными ингибиторами, например, тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP) или ингибиторами активатора плазминогена (PAI). При инвазии и миграции опухолевых клеток отмечено координированное действие интегринов не только с металлопротеиназами, но и с активатором плазминогена урокиназного типа (URA), который является сериновой протеиназой.

**РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ.**

Репаративная регенерация включает в себя процессы распада поврежденных клеток, дедифференцировки жизнеспособных клеток и их последующей пролиферацией (при наличие столовых клеток способность пролиферировать получают именно они), вторичную дифференцировку, установление межклеточных связей (интеграцию).

При поранении и разрушении элементов ткани рядом с ними находится зона деградации, далее следует реактивная зона, где клеточные элементы не повреждены, именно в этой зоне начнется пролиферация клеток в раневой очаг. Разрушенная часть сразу же наполняется большим количеством лейкоцитарных элементов – это воспаление.

В реактивной зоне начинается частичная деградация элементов ткани, которые в норме являются высокоспецифичными клетками не способными к делению. После дедифференцировки эти клетки начинают активно пролиферировать, и все большее количество клеток высаживается в зону поражения. Достаточную роль в этом процессе и его контроле играет внеклеточный матрикс или ВКМ, а также matrix metalloproteinases или ММР. В качестве примера этого влияния я приведу процесс заживления ран кожи.

Контроль во время ремодулирования ВКМ ведет к дифференцировки и редифференцироке (а). В нормальном эпидермисе клетки расположены на базальной мембране, которая отделяет их от подлежащей стромы(серая) ВКМ.(b)

Ранение: кератиноциты взаимодействуют с нативным коллагеном I и индуцируют экспрессию ММР-1ю (с) Миграция: ММР-1 деградирует фибриллярный коллаген, чтобы открыть скрытые сайты и индуцировать миграцию. (d) Локальная деградация внутри, фибринового, сгустка вносит свой вклад в миграцию кератиноцитов. (е) Синтез базальной мембраны супрессирует экспрессию. ММР-1. (а) Даминин-5 (LM-5) ремодулирует с помощью плазмина индуцирует образование гемидесмосом и стабилизирует эпителиальные взаимодействия с базальной мембраной.

Базальные кератиноциты располагаются на базальной мембране. Вследствие повреждения запускается цепь событий приводящих к миграции базальных кератиноцитов, которые реэпителизируют рану. Одним из первых изменений является нарушение кератиноцит-ВКМ взаимодействия на раневом крае, где клетки, мигрирующие под базальную мембрану, подвергаются воздействию дермальных коллагенов. В результате взаимодействия фибриллярного коллагена с кератиноцитом α2β1 интегрин быстро запускает экспрессию ММР-1 (collagenase-1), которая затем взаимодействует с активированными рецепторами epidermal growth factor (EGF). ММР-1 денатурирует фибриллярный коллаген I, расщепляя α 1 и α2 цепи в специфических последовательностях распознавания аминокислот, тем самым редуцирует их адгезивную функцию и экспозирует сайты внутрь ВКМ для создания более благоприятной среды для миграции. ММР-7 вовлекается в репарацию легких, но не ММР-1 и ММР-3 (stromelysin-1).

Ремоделирование ВКМ необходимо для проведения стоп-сигнала для миграции кератиноцитов и запуска последующей ре-эпителизации. Базальная мембрана под базальными кератиноцитами содержит ламинин-5б который обеспечивает существенную структурную интеграцию с эпидермисом путем связывания гемидесмосом в кератиноцитах с коллаген VII-содержащими якорными фибриллами подлежащего дермиса. Ламинин-5 секретируемый подвижными трансформированными клетками, содержит не подвергшуюся процессингу форму α3 субъединицы, которая неспособна поддерживать сборку гемидесмосом, но пригодна для миграции. Плазминоген связывается с этой субъединицей ламинина и после активации с помощью tissue-type plasminogen activator (tPA) расщепляет ламинин на более короткую форму, которая способствует сборке гемидесмосом и теряет подвижность. Таким образом, ремоделирование ламинина может превращать его из ВКМ белка, который управляет подвижностью, в адгезивную форму, которая способствует дифференцировке. При заживлении ран плазминоген необходим не только для конверсии ламинина, но также и для кератиноцитов, проникающих в фибриновый сгусток, во время их миграторной фазы. Итак продолжим. После фазы сверхактивной пролиферации наступает фаза вторичной диффиренцировки, при которой происходит восстановление нормальной структуры ткани. И последним этапом заживления можно назвать установление клеточных контактов или интеграцию.

Вполне можно было бы ограничится такой схемой, но она применима для однородной ткани, где все клетки - одой природы, но в организме гораздо больше тканей, где одновременно существуют разной природы клетки. Таким примером является печень, где наряду с гепатоцитами присутствую клетки соединительно-тканной природы - фибробласты. При повреждении разных типов клеток в одном органе, в норме при регенерации наш организм старается при восстановлении выдержать их исходное соотношение. Однако, если на ту же печень постоянно и часто оказывать какое-то повреждающее воздействие, то преимущество будет у фибробластов, которые пролиферируют быстрее. В этом случае печень зарастает соединительно-тканными рубцами и уже не может выполнять свою функцию (цирроз печени).

Также при репарации наблюдается явление прорастания кровеносных сосудов в регенерирующие ткани, в те места, где их в норме быть не должно. Это необходимо для обеспечения прлиферирующих клеток кислородом и другими необходимыми веществами.

Репаративная регенерация: 1- протекает локально, 2-начинается после гибели большей, чем обычно  массы ткани, 3-фазы «пролиферации»  и  «дифференцировки» последовательны и коррелированы.  Если дефект замещается тканью идентичной ранее бывшей, то такой способ репаративной регенерации относят к ПОЛНОЙ. Если зона дефекта замещается другой тканью (обычно соединительной), то регенерацию называют НЕПОЛНОЙ.  При этом возмещение массы и структуры достигается через регенерационную гипертрофию.

Как известно, при научном изложении материала нельзя использовать один и тот же термин при описаниях разнокачественных явлений. Термин  «пролиферация» исторически закрепился для обозначения одной из  фаз воспаления. Отсюда этот термин нельзя использовать при описании регенерации. Именно поэтому в нашей лекции он взят в кавычки. Для фазы регенерации нужно придумать другой термин. Среди частных примеров по разделу репаративной регенерации клиницисту важнее всего разбираться в заживлении ран.  Всего описывается четыре способа заживления ран, но наибольшую значимость имеют два: «путем первичного» и «путем вторичного натяжения»

**ФАКТОРЫ РОСТА.**

**ИНГИБИТОРЫ РОСТА.**

Регенерация - это сложный процесс на который влияют множество факторов стимулирующих и угнетающих пролиферацию, влияющих на рост, дифференцировку и интеграцию. Ниже изложенные факторы действуют не только в процессе репарации, но и в процессах эмбрионального гистогенеза, при росте тканей в постнатальном развитии.

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА – этот фактор я является одним из самых активных митогенов среди известных полипептидных факторов роста. ЭФР с молекулярной массой 6045 Да, состоит из 53 аминокислотных остатков. Он может играть важную роль в индукции регенерации печени, осуществляя свое регуляторное влияние вместе с другими полипептидными факторами роста, среди которых в первую очередь следует назвать инсулин и гюкагон. ЭФР в комбинации с инсулином и дексамиметазоном стимулирует пролиферацию фибробластов, хондроцитов. На карциному А431 ЭФР влияет достаточно не стандартно – здесь не трансформированный ЭФР является не катализатором , а ингибитором пролиферации.

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ - молекулярная масса мономера - 13259 Да , следует подчеркнуть, что он по первичной структуре близок к проинсулину.

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ - молекулярная масс ФРФ 13400 Да. Он стимулирует пролиферацию глиальных клеток, миобластов, хондроцитов, клеток надпочечников. Ускорение митозов в клетках миобластов этим факторов задерживает их дифференцировку, то же происходит и с хондроцитми.

Существуют также другие полипептидные факторы роста такие как, - мезодермальный фактор роста, состоящий из группы полипептидов с молекулярной массой около 2600 Да. Он стимулирует пролиферацию фибробластов роговицы и играет важную роль в процессе регенерации роговицы. Фактор роста кости имеет молекулярную массу 83000 Да, чувствителен к трипсину, стимулирует пролиферацию клеток костей.

Наряду с полипептидными факторами роста описан целый ряд полипептидных ингибиторов пролиферации клеток. Ингибиторы пролиферации клеток ранее чаще именовали кейлонами. Эти вещества существенно различаются по молекулярной массе, содержанию углеводных, липидных и других компонентов, а также по термолабильности и иным свойствам. Кейлоны считаются ткане специфичными регуляторами пролиферации, то есть образуются и проявляют свое ингибирующее действие в одних и тех же тканях и не имеют выраженной видовой специфичности. Предполагается, что каждый тип клеток образует свой специфичный ингибитор пролиферации. Хотя для некоторых клеток известно несколько таких веществ. Также ингибитором пролиферации клеток является плотность их «населения». Для каждой ткани она специфична, и если при регенерации происходит активное деления, то клетки делятся лишь до тех пор, пока их количество будет в норме, после достижения оптимального количества клеток пролиферация ингибируется.

**Репарация ткани и**

**раковое перождение.**

После того как более или менее детально разобраны процессы репарации и онкогенеза можно перейти к их сравнению. Для сравнения этих двух процессов я сначала скажу о некоторой общности опухолевых клеток и клеток пролиферирующих в процессе репарации.

Для опухолевых клеток помимо описанных выше особенностей характерно также наличие вариаций в соотношении объем ядра/объем клетки. В раковых клетках постоянства этого соотношения не существует, так как интенсивно делящиеся клетки опухоли просто не успевают «наращивать» нужный объем цитоплазмы. Подобное явления наблюдается также и в процессе репарации ткани, по той же самой причине.

Так же в процесс репарации наблюдается некоторая степень анаплазии, поскольку чтобы клеткам с высокой степенью дифференцировки приобрести способность к делению им просто, необходимо, дегенерировать (дедиффиренцироваться), то есть для них характерна морфологическая анаплазия. Так же пролиферирующие клетки не способны вырабатывать специфичные ферменты, а значит в некоторой степени для них характерна биохимическая анаплазия. Однако, в отличие от опухолевых клеток с течением времени степень анаплазии не только не растет , а уменьшается и к окончанию репарации анаплазия исчезает совсем.

Если сравнивать автономность, которая так характерна для опухолевых клеток, то для колонии клеток, которая образуется в процессе репарации автономность не характерна совсем. Этот клон целиком зависит от организма, от индуцированных им факторов роста, от индуцированных им ингибиторов пролиферации.

Также клон клеток, который образовался в процессе репарации крайне нуждается в кислороде, для активного клеточного дыхания. Поэтому в область поражения достаточно скоро прорастают капилляры. Для опухоли тоже характерен такой процесс, однако, она сама «контролирует» количество сосудов, которое ей необходимо. К тому же одной из особенностей опухолевых клеток является то, что они в какой то мере способны к анаэробному дыханию, что позволяет среднестатистической клетки опухоли находится дальше от капилляра, по сравнению с любой не трансформированной клеткой.

Еще одно сходство заключается в том, что наиболее активированными как в опухоли, так и в ране являются периферические клетки. Именно им присущи наибольшая дедифференцировка и наибольшая пролиферативная активность.

Приведенные выше данные о сходстве роста клеток при регенерации эпителия и при опухолевом росте хорошо известны. Но сущность их не удавалось до сих пор удовлетворительно объяснить.

Можно отметить черты сходства в закономерностях установленных для роста клеток при репаративной регенерации и новообразований. Прежде всего, это относится к явлению активации. Сходство в том, что активация во всех рассматриваемых случаях связана с увеличением свободной поверхности (в случаях репаративной регенерации и новообразований это краевые клетки, не связанные или слабо связанные с другими клетками). Чем меньше связаны клетки организма, тем более выражена активация.

Так как основной причиной активирования клеток является увеличение их свободной поверхности, то расположение клеток в организме не должно допускать подобной возможности. Посмотрим внимательно и увидим, что вся структурная организация нашего организма очень упорядочена, а клетки имеют строго направленный рост, ведущий обязательно к уменьшению и к полному исчезновению свободных, энергетически активных поверхностей. Так, клетки всех органов и тканей между собой соединены, склеены, благодаря чему у них нет свободных поверхностей. По мере нарастания прочности соединения клеток тормозится их рост и увеличивается одновременно выраженность дифференцировки. Округлая или овальная форма всех органов и организма в целом обеспечивают замкнутую по кругу непрерывность соединений клеток между собой без образования свободных поверхностей.

Кроме того, в организме имеются различные оболочки в виде фасций, мембран, капсул и др. образований, которые укутывают группы клеток, органы, ткани и тесно с ними склеены. Соприкасающиеся с внешней средой клетки также покрыты или оболочками, или высыхающими, отторгающимися слоями клеток. Все это обеспечивает не только строгую упорядоченность и стабильность структур организма с отсутствием или минимальными уровнями свободной поверхности клеток и, соответственно, низкой свободной энергией, но и является надежным механизмом самоограничения и саморегуляции роста клеток.

В случае ранений, изъявлений или других дефектов тканей в процессе репаративной регенерации по краю ран образуются зоны активированных клеток, но сохраняющих связи между собой, так и строгую направленность роста. По мере заполнения раневого дефекта и склеивания клеток с исчезновением у них свободных краев, исчезает активация клеток и связанная с ней дедифференцировка и восстанавливается непрерывность структуры ткани.

В тех случаях, когда поверхности в какой-то степени свободны или полностью свободны, особенно когда клетки расположены неупорядоченно, они становятся сильно активированными (возбужденными). И если при этом их рост не может быть строго направленным, то он становится неограниченным, опухолевым.

Имеются прямые доказательства, что клетки в раковых опухолях связаны между собой значительно более рыхло, чем в соответствующих здоровых тканях.

Помимо способности к неограниченному росту, опухолевые клетки имеют еще несколько способностей совершенно не свойственных репарирующим клеткам – это способность к инвазии и метастазированию. Для злокачественных клеток и то и другое крайне важно, с помощью этих приспособлений клетки опухоли заселяют организм.

Некоторые ученые выделяют такой процесс, как гиперрегенерация, которая в конечном итоге ведет к образованию опухоли.

Значительное преобладание новообразования ткани над ее гибель выражается в период роста и развития в ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ и УРОДСТВАХ (закономерности  их развития пока не известны). Гиперрегенерация как избыточное новообразование ткани при возмещении потерь можно  называть ГИПЕРПРОДУКЦИЕЙ. («дикое мясо» в ранах, экзостозы вместо сращения перелома и др.)   
       В патологии часто встречаются ситуации, когда гибель ткани малозаметна, а вот ее новообразование идет узлами. Возникновение таких узлов начинается из особых «предельных состояний ткани – сфероидов». На фазе «пролиферации» из «сфероидов» возникают радиально лучисто симметричные системы   конусовидных   солидных   масс   клеток   (рис 8),   которые   дают   начало   своему   сектору новообразования тканей. В ситуациях, когда фаза «пролиферации» протекает очень быстро, возникают узлы резко деформированных  тканевых структур четко отграниченные от предсуществующих тканей – т.н. «доброкачественные опухоли». В случаях когда  «сфероид» выходит за пределы регенерации начинается процесс особого дискретного тканевого роста – «истинно опухолевый рост».

## ВЫВОД.

Основная часть вывода представлена в таблице1. Однако, хотелось бы сказать, что наибольшее сходство между процессом репарации и доброкачественной опухолью, где анаплазия выражена не столь сильно, а метастазов и инвазии нет.

Возможно у репарации и за онкогенеза есть еще какие – то общие, еще не известные нам черты. Возможно некоторые процессы протекают под влиянием одних и сигналов, возможно в геноме репарирующих клеток включаются такие же механизмы, что и в геноме опухолевых клеток, тогда когда они выходят из нормального клеточного цикла и начинают активно пролиферировать. Это пока еще не известно.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Репарация ткани | Раковое перерождение. |
| 1. Воздействие. | Механическое повреждение ткани, вызывающее гибель клеток. | Химическое воздействие или облучение, вирусы. |
| 1. Реакция   организма. | Почти сразу, проявляется в воспалении | Латентный период в развитии опухоли обычно длится несколько лет. |
| 1. Геном. | не поврежден. | В геноме есть несколько мутаций. |
| 4. Пролиферация. | Контролируется организмом. | Деление не контролируемо. |
| 5.анаплазия с течением процесса  6. инвазия  7. Метастазирование | Снижается.  К инвазии не способны  Не способны | Растет.  Инвазия существует.  Существует. |

***Список литературы.***

1. Б. Албертс и др. «Молекулярная биология клетки» Москва, Мир, 1994г.
2. Б.П. Ахмедов «Злокачественные новообразования» Москва, Медицина, 1984г.
3. «Биологические основы злокачественного рост» Сборник статей, Москва, Иностранная литература,1950г.
4. И.Ф. Сейц, П.Г. Князев «Молекулярная онкология» Москва, Медицина, 1986г.
5. «Справочник онколога» Москва, Медицина, 1974г.
6. «Соросовский образовательный журнал»,Г.И. Абелев «Что такое опухоль», 10/1997г.
7. «Соросовский образовательный журнал»,В.Н. Сойфер «Репарация генетических повреждений», 8/1997г.
8. «Соросовский образовательный журнал», Ю.М. Васильев « Социальное поведение нормальных и а нтисоциальное поведение опухолевых клеток», 4,5/1997г.
9. «Украинский нейрохирургический журнал», «Онкогенез глиом головного мозга», Киев, 9/2000г.

***Список литературы.***

1. Б. Албертс и др. «Молекулярная биология клетки» Москва, Мир, 1994г.
2. Б.П. Ахмедов «Злокачественные новообразования» Москва, Медицина, 1984г.
3. «Биологические основы злокачественного рост» Сборник статей, Москва, Иностранная литература,1950г.
4. И.Ф. Сейц, П.Г. Князев «Молекулярная онкология» Москва, Медицина, 1986г.
5. «Справочник онколога» Москва, Медицина, 1974г.
6. «Соросовский образовательный журнал»,Г.И. Абелев «Что такое опухоль», 10/1997г.
7. «Соросовский образовательный журнал»,В.Н. Сойфер «Репарация генетических повреждений», 8/1997г.
8. «Соросовский образовательный журнал», Ю.М. Васильев « Социальное поведение нормальных и а нтисоциальное поведение опухолевых клеток», 4,5/1997г.
9. «Украинский нейрохирургический журнал», «Онкогенез глиом головного мозга», Киев, 9/2000г.
10. «Краткая медицинская энциклопедия». Москва. Издательство «Советская энциклопедия». 1989 г
11. «Общая патология человека». Москва. Медицина.1990 г.
12. «врпросы репаративной и физиологической регенерации». Москва. Медиздат. 1960 г.
13. АА Климов . «Гистогенез и регенерация ткани». Ленинград. Медицина. 1984 г.
14. АТ Бабаева .« Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов». Москва. Медицина. 1972 г.
15. СИ Кусень, РС Стойка. «Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста». Москва. Наука. 1985 г.