ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ім. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ

"ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Інституту
експериментальної патології,
онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
доктор медичних наук, професор,
академік НАН України

_____ В.Ф. Чехун

«26» 10 2016 року

ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

«ФАКТОРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ: СУПЕРОКСИДНІ РАДИКАЛИ, ОКСИД АЗОТУ, ВІЛЬНЕ ЗАЛІЗО, КЛІТИННА ГІПОКСІЯ»

напрям підготовки **доктор філософії**
(назва освітньо-кваліфікаційного рівня)

Спеціальність: **091 – Біологія**

Київ – 2016

Програма та робоча програма навчальної дисципліни «Фактори канцерогенезу: супероксидні радикали, оксид азоту, вільне залізо, клітинна гіпоксія» для докторів філософії з галузі знань 91 – «Біологія» денної форми навчання за спеціальністю 091 – «Біологія». Київ.

РОЗРОБНИК ПРОГРАМИ: д.б.н., с.н.с. А.П. Бурлака

Програма та робоча програма затверджена на засіданні
Вченої ради Інституту експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
Протокол № 11 від «26» жовтня 2016 р.

Голова Вченої ради
Інституту експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України

_____ академік НАН України В.Ф. Чехун
(підпис)

«26» 10 2016 р.

Провідний науковий співробітник
лабораторії проблем метастатичного мікрооточення
доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник

_____ А.П. Бурлака
(підпис)

«26» 10 2016 р.

© д.б.н., с.н.с. А.П. Бурлака, 2016 р.
© ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 2016 р.

1. Опис навчальної дисципліни

Робоча програма вивчення навчальної дисципліни «Фактори канцерогенезу: супероксидні радикали, оксид азоту, вільне залізо, клітинна гіпоксія» складена відповідно до освітньо-професійної програми підготовки доктора філософії з галузі знань 91 – Біологія

<table>
<tr><td rowspan="2">Найменування показників</td><td rowspan="2">Галузь знань, напрям підготовки, освітньо-кваліфікаційний рівень</td><td>Характеристика навчальної дисципліни</td></tr>
<tr><td>денна форма навчання</td></tr>
<tr><td>Кількість кредитів – 4,0</td><td>Галузь знань
91 – Біологія
(шифр, назва)</td><td>Нормативна</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Загальна кількість годин для денної форми навчання – 120 годин (20 тижнів)</td><td rowspan="5">Спеціальність
091 – Біологія</td><td>Рік підготовки:</td></tr>
<tr><td>2-й</td></tr>
<tr><td>Семестр</td></tr>
<tr><td>4-й</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Тижневих годин для денної форми навчання:
6 годин, з них:</td><td rowspan="5">Освітньо-кваліфікаційний рівень:
Доктор філософії</td><td>Аудиторні години</td></tr>
<tr><td>40</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Аудиторних годин – 2,0</td><td>Самостійна робота</td></tr>
<tr><td>80 год</td></tr>
<tr><td>Годин самостійної роботи аспіранта – 4,0</td><td>Всього: 120 годин</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>Вид контролю: залік</td></tr>
</table>

2. Мета та завдання навчальної дисципліни

Дисципліна «**Фактори канцерогенезу: супероксидні радикали, оксид азоту, вільне залізо, клітинна гіпоксія**» належить до переліку навчальних дисциплін, що пропонуються в рамках циклу професійної підготовки аспірантів за власним вибором зі спеціальності 091 – біологія (спеціалізація - онкологія) на **другому році** навчання. Вона забезпечує професійний розвиток аспіранта та спрямована на отримання знань, необхідних для застосування досягнень фундаментальної біології для розв'язання проблем сучасної онкології.

В рамках дисципліни **«Фактори канцерогенезу: супероксидні радикали, оксид азоту, вільне залізо, клітинна гіпоксія»** аспіранти набудуть базових знань, що лежать в основі розвитку досліджень, спрямованих на пошук ефективних методів лікування та профілактики онкологічних захворювань. В сучасному розумінні канцерогенез є багатоетапним процесом трансформації клітин здорової тканини, який призводить до росту пухлини. Частина дослідників вважає, що в основі появи нової пухлини лежать незворотні зміни геному в окремій популяції клітин. Відповідно до теорії онкогенів, ключову роль в процесі трансформації нормальної клітини в пухлинну відіграють порушення функції протоонкогенів і пухлинних супресорів. Проліферативна здатність клітин пухлини виникає зі змінами в системах внутрішньоклітинної сигналізації. З іншого боку, зовнішні сигнали, які регулюють диференціювання і апоптоз, сприймаються пухлинними клітинами як мітогенні сигнали. Серйозним бар'єром для використання генної теорії для боротьби з раком є багаточисельність геномних змін (середнє значення геномних змін на клітину карциноми складає приблизно 11000) та генетична варіабельність пухлинних клітин. На сьогодні відомо близько сотні потенціальних онкогенів і близько 20 пухлинних

супресорів. Але механізм регулювання активності цих генів при дії канцерогенних факторів різної природи практично не розкритий. Тобто, в теорії онкогенів і до тепер не виявлено чіткий механізм, який уніфікує дію різних канцерогенів, що приводить до одного результату.

В тканинній теорії раку в якості загального канцерогенного фактору розглядається тривалий режим компенсаторної проліферації, який порушує систему тканинного контролю. Нові уявлення про роль окисно-відновних процесів в регулюванні клітинних реакцій дозволяє виділити ключову характеристику пухлинної тканини – порушення клітинного та тканинного редокс-гомеостазу. Сьогодні поряд з геномними порушеннями важливу роль в канцерогенезі відіграють порушення метаболізму кисню. Перепрограмування метаболізму з окисного фосфорилювання на гліколіз викликає зростання швидкості генерування супероксидних радикалів, що змінює редокс-гомеостаз в клітині та супроводжується зростанням відновників. Регулювання редокс-процесів в трансформованих та нетрансформованих клітинах визначається метаболізмом кисню і залежить від активності мітохондрій. Мітохондрії регулюють значну частину клітинних процесів, зокрема регуляцію метаболізму, кальцієвого гомеостазу, внутрішньоклітинної сигналізації, апоптозу. Необхідно відзначити, що з порушеннями функціонування мітохондрій пов'язують розвиток ряду захворювань, зокрема нейродегенеративних та онкологічних захворювань, цукрового діабету, нейропатії Лебера, мітохондріальної нейропатії та ін. Показано, що зміни внутрішньоклітинної концентрації редокс-факторів регулюють активність сигнальних ефекторних білків, які приймають участь у передачі сигналу від поверхні клітини до ядра. Ефекторами дії редокс-факторів є більшість учасників передачі мітогенних та апоптотичних сигналів до клітини. Враховуючи велику кількість робіт, присвячених редокс-регуляції, сьогодні відбувається не тільки переоцінка ролі вільнорадикальних процесів в функціонуванні організму, але й змінюється уявлення про основні поняття вільнорадикальної медицини. Серед методів протипухлинної терапії вже багато років застосовують підходи, які базуються на редокс-регулюванні активності клітин, індукованої зростанням внутрішньоклітинної концентрації супероксидних радикалів, а точніше, на використанні граничного випадку такого регулювання – загибелі клітин (некроз, апоптоз, аутофагія та ін.). Участь супероксидних радикалів в дії багатьох протипухлинних препаратів дозволяє виділити редокс-направлену терапію раку. Сучасні уявлення про клітинні редокс-процеси ініціюють пошук більш ефективних методів індукування загибелі пухлинних клітин, в основі яких повинен лежати не просто запуск зростання процесу генерування супероксидних радикалів, а реалізація можливості регулювати їх рівні.

Мета викладання навчальної дисципліни «Фактори канцерогенезу: супероксидні радикали, оксид азоту, вільне залізо, клітинна гіпоксія»: дати аспірантам глибокі обґрунтовані знання щодо основних факторів канцерогенезу, ролі радикальних форм кисню та оксиду азоту, генерованих внутрішньоклітинними та позаклітинними джерелами, в механізмах ініціації та прогресування злоякісних пухлин.

Основним завданням вивчення дисципліни **«Фактори канцерогенезу: супероксидні радикали, оксид азоту, вільне залізо, клітинна гіпоксія» є:**

усвідомлення аспірантом професійної значущості практичної діяльності науковця – як фахівця в галузі біологічних наук, який здатний свідомо застосовувати теорію навчання у науковому процесі; досягти певного розвитку професійних навичок і вмінь та вміло здійснювати самоконтроль, самоаналіз, об'єктивну самооцінку своєї наукової та науково-організаційної діяльності.

В результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен

Знати:

- основні поняття фундаментальної та клінічної онкології, в т.ч. основні теорії канцерогенезу, основи біології пухлинного росту
- теоретичні засади щодо основних актуальних методів протипухлинної терапії.

Вміти:

- володіти методологічними знаннями в галузі експериментальної онкології;
- демонструвати знання методів експериментальної онкології;
- застосовувати метод електронного парамагнітного резонансу за температур 20 – 196ºС та технології Spin Traps..

3. Робоча програма навчальної дисципліни.

Робоча програма навчальної дисципліни «**Фактори канцерогенезу: супероксидні радикали, оксид азоту, вільне залізо, клітинна гіпоксія»** включає 2 змістовних модуля (лекції, семінарські та практичні заняття з формулюванням завдань), які мають бути виконані аспірантами в рамках навчального курсу. Такий підхід забезпечить застосування набутих теоретичних знань під час виконання дисертаційного дослідження та проведення самостійної наукової роботи.

Структура навчальної дисципліни

Назви змістовних модулів	Кількість годин				
	Усього	Лекції (№№ тем)	Семінари (№№ тем)	Практичні (№№ тем)	Самостійна робота
Модуль 1 «Молекулярно-генетичні механізми регуляції клітин пухлинних тканин»					
Тема 1. Молекулярно-генетичні механізми регуляції клітин пухлинних тканин	19	2 (1)	4 (1)	-	13
Тема 2. Метаболізм кисню і біоенергетика в механізмах злоякісної трансформації клітин	12	2 (2)	-	-	10
Тема 3. Регуляція редокс-гомеостазу – нова стратегія терапії	28	4(3-4)	8(2-3)	-	16
Тема 4. Редокс-нанобіотехнології: нові можливості досліджень в протипухлинній терапії	17	2(5)	2(4)	-	13
Разом за змістовним модулем	**76**	**10 (1-5)**	**14(1-4)**	**-**	**52**
Модуль 2 «Практична робота на ЕПР-спектрометрах»					
Тема 5. **Практична робота на ЕПР-спектрометрах**	44	-	-	16 (1-7)	28
Разом за змістовним модулем 2.	**44**	**-**	**-**	**16**	**28**
Усього годин	**120**	**10**	**14**	**16**	**80**

Теми лекційних занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.	Молекулярно-генетичні механізми регуляції клітин пухлинних тканин	2
2.	Метаболізм кисню і біоенергетика в механізмах злоякісної трансформації клітин	2
3.	Редокс-гомеостаз в редокс-залежній сигналізації клітин пухлини	2
4.	Регуляція редокс-гомеостазу – нова стратегія терапії	2
5.	Редокс-нанобіотехнології: нові можливості досліджень в протипухлинній терапії	2
	Всього	**10**

Теми семінарських занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.	Поняття про роль редокс-залежних молекул в регуляції фізіологічних процесів клітинної проліферації, диференціювання та загибелі	4
2.	Редокс-регулювання генетичних та біохімічних особливостей пухлинних клітин	4
3.	Супероксид-залежні механізми росту та міграції клітин пухлин	4
4.	Фізичний онкогенез	4
	Всього	**16**

Теми практичних занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.1.-1.2.	ЕПР-спектроскопія – метод реєстрації молекул в активному стані. Будова ЕПР-спектрометрів. Підготовка біологічного матеріалу для досліджень в режимі низькотемпературної стабілізації (кров, плазма, тканини). Техніка безпеки роботи в лабораторії ЕПР-спектроскопії (2 заняття)	5
2.1-2.2.	Технологія спінових уловлювачів та спінових міток. Спінові уловлювачі та їх застосування для досліджень рівнів генерування радикалів кисню та оксиду азоту. Спінові мітки та їх застосування для дослідження змін в клітинах органів при розвитку патологічних станів (2 заняття)	5
3.1-3.3	Практична робота на ЕПР-спектрометрах. Реєстрація спектрів ЕПР тканин здорових тварин та тварин з	6

	перещепленими пухлинами. Аналіз спектрів ЕПР. Визначення рівнів генерування супероксидних радикалів внутрішньо- та позаклітинними клітинними джерелами. Розрахунки рівнів швидкості генерування супероксидних радикалів мітохондріями, цитохромом Р-450 та іншими переносниками електронів. Дослідження супероксид- та NO-генеруючої активності нейтрофілів, макрофагів, тромбоцитів, лімфоцитів (3 заняття)	
	Всього	**16**

Тематика самостійної роботи аспіранта в рамках навчальної програми (80 годин)

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.	Ознайомлення з професійними обов'язками аспіранта, робочою програмою та навчальним планом дисципліни, що викладається	2
2.	Оформлення результатів викладання лекційного матеріалу дисципліни у вигляді доповіді або реферату для теоретичного семінару	10
3.	Робота з сучасними джерелами наукової інформації для підготовки до семінарських занять	16
4.	Засвоєння методичних підходів та інструкцій для роботи на наукових приладах для підготовки до практичних занять	28
5.	Терапевтичні стратегії редокс-регуляції при метастатичному колоректальному раку та раку молочної залози	4
6.	Редокс-метаболізм та метастазування	4
7.	Синдром ішемії-реперфузії: прогресування пухлин та розвиток дисфункції органів при їх резекції та трансплантації	4
8.	Редокс-контроль деструкції пухлинних клітин	4
9.	Метаболізм естрогенів і рак молочної залози	4
10.	Значення пухлинних і позапухлинних редокс-залежних біомаркерів для оцінки ризику та прогнозу перебігу раку молочної залози	4
	Всього:	**80**

Викладач зобов’язаний:

- довести до відома аспірантів програму навчальної дисципліни та ознайомити із графіком її проходження;
- ознайомити аспірантів з їх правами і обов’язками під час проходження занять з навчальної дисципліни (лекції, семінарські, практичні;
- надавати методичні рекомендації та консультації з питань навчальної дисципліни;
- в рамках навчальної дисципліни рецензувати науково-методичні матеріали

(реферати, оглядові статті), підготовлені аспірантом;

- контролювати відвідування аспірантом семінарських і практичних занять, систематично вести журнал обліку відвідування навчальних занять аспірантом;
- після закінчення курсу викладання навчальної дисципліни оцінити виконання запланованих заходів і надати оцінку на кожного аспіранта.

Викладач має право:

- вимагати від аспірантів дотримання вимог цієї навчальної програми;
- вимагати від аспірантів виконання запланованих заходів;
- вимагати від аспірантів дотримання правил внутрішнього трудового розпорядку.

Аспірант зобов'язаний:

- перед початком викладання навчальної дисципліни ознайомитися з планом навчальної програми;
- виконувати завдання, заплановані у плані навчальної дисципліни;
- дотримуватися правил внутрішнього трудового розпорядку за місцем навчання;

Аспірант має право:

- користуватись матеріально-технічною базою інституту;
- звертатись за консультаціями до наукового керівника та науково-педагогічних працівників інституту.

Підведення підсумків навчальної програми проводиться викладачем шляхом аналізу успішності засвоєння матеріалу в рамках навчальної дисципліни через контролюючі заходи.

Контроль знань здійснюється за рейтинговою системою

<table>
<tr><td rowspan="2">Оцінка ECTS</td><td rowspan="2">Оцінка в балах</td><td colspan="3">За національною шкалою</td></tr>
<tr><td colspan="2">Екзаменаційна оцінка</td><td>Залік</td></tr>
<tr><td>A</td><td>90 – 100</td><td>5</td><td>Відмінно</td><td rowspan="5">Обирається відповідне</td></tr>
<tr><td>B</td><td>82-89</td><td rowspan="2">4</td><td>Дуже добре</td></tr>
<tr><td>C</td><td>74-81</td><td>Добре</td></tr>
<tr><td>D</td><td>67-73</td><td>3</td><td>Задовільно</td></tr>
<tr><td>E</td><td>60-66</td><td>2</td><td>Незадовільно</td></tr>
</table>

7. Методи контролю

1. Поточний контроль здійснюється викладачем за обліком відвідування та активності роботи аспірантів в процесі викладання дисципліни
2. Підсумковий семестровий контроль здійснюється викладачем наприкінці викладання курсу навчальної дисципліни шляхом оцінювання цілісної систематичної підготовки аспіранта протягом конкретного періоду. Кінцевим результатом є залік.

Поточний підсумковий контроль знань (ППКЗ) і розподіл балів, які отримують аспіранти

Види поточного контролю:

- Відвідування лекційних (5) занять – (0-1 бал за кожне)
- Рівень активності роботи на семінарських (4) заняттях – (0-3 бали за кожне);
- Рівень активності роботи на практичних заняттях (3) – (0-4 бали за кожне);
- Підготовка реферату, презентації для виступу або виконання контрольних заходів – 0-5 балів;

Номер змістовного модуля (кількість навчальних аудиторних годин)	Кіль-кість лекцій них занять (№№ тем)	Кіль-кість семі-нар-ських занять	Кіль-кість прак-тич-них занять	Оцінка активності роботи, кількість балів (мінімальна/максимальна)				
				на лекцій-них заняттях	на семінар-ських заняттях	на практич-них заняттях	при виконанні самост. завдань	Результат поточного підсумко-вого контролю
Змістовний модуль №1 (20)	5 (1-5)	4 (1-4)	-	5	8/12	-	3/5	16/22
Змістовний модуль №2 (20)	-	-	7 (1-7)	-	-	14/28	3/5	17/33
РАЗОМ	**х**	**х**	**х**	**5**	**8/12**	**14/28**	**6/10**	**33/55**

Обов'язковим для допуску до підсумкового семестрового контролю є отримання аспірантом **33-55 балів** в процесі поточного контролю.

Вимоги щодо допуску до підсумкового семестрового контролю знань (ПСКЗ):

1 Не мати пропусків з практичних занять;
2. Не мати пропусків з лекційних занять;
3. Виконання самостійних завдань за тематикою, що пропонується викладачем;
4 За кожним модулем підготувати доповідь з презентацією або реферат (тематика обирається разом з викладачем);
5. Успішно виконати контрольні завдання.

Підсумковий семестровий контроль знань(ПСКЗ) і розподіл балів, які отримують аспіранти.

Формою ПСКЗ – є залік.

ПСКЗ складається з трьох завдань, кожний з яких оцінюється від 1 до 15 балів.

Назва дисципліни	Кіль-кість лекцій-них занять	Кіль-кість семінар-ських занять	Кіль-кість прак-тичних занять	Оцінка активності роботи, кількість балів (мінімальна/максимальна)		
				Результат поточного підсумкового контролю	Результат семестрового підсумкового контролю	Загальний підсумковий результат
Фактори канцерогенезу: супероксидні радикали, оксид	**5**	**9**	**3**	**33/55**	**30/45**	**63/100**

азоту, вільне залізо, клітинна гіпоксія						

8. Методичне забезпечення

Методичні вказівки, програми. Монографії, підручники, навчальні посібники, збірки наукових праць, статті та їх електронні форми, презентації.

9. **Рекомендована література**

1. Онкологія. Вибрані лекції для студентів і лікарів / За ред. В.Ф. Чехуна. - К.: Здоров‘я України. 2010.-768 с.
2. Онкологія: навчальний посібник/ За редакцією І.Б. Щепотіна.- Київ: Моріон, 2014. – 383 с.
3. Онкологія/ За ред. І.Б. Щепотіна.- К.: Книга плюс, 2006. – 493 с.
4. С.П. Осинский, Д.Ф. Глузман, Й. Клифф и др. Молекулярная диагностика опухолей: фундаментальные основы и практическое применение. К.: ДИА, 2007. – 246 с.;
5. Бурлака А.П., Сидорик Є.П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі. Київ: Наукова думка, 2006. – 226 с.
6. Бурлака А.П., Сидорик Е.П. Редоксзависимые сигнальные молекулы в механизмах опухолевого процесса.- К.: Наук. думка, 2014. – 255 с.
7. Серкиз Я.И., Пинчук В.Г., Пинчук Л.Б. и др. Радиобиологические аспекты аварии на ЧАЭС.- К.: Наук. думка, 1992. – 170 с.
8. Быкорез А.И., Рубенчик Б.Л. Причины рака: факты и гипотезы.- К.: Наук. думка, 1987. – 119 с.