

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є.Кавецького НАН України

**ПРОГРАМА
ВСТУПНОГО ІСПИТУ ДО АСПІРАНТУРИ
ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 091 – БІОЛОГІЯ ТА БІОХІМІЯ
(ОНП «Онкологія»)**

Київ - 2024

Програма вступного іспиту до аспірантури зі спеціальності 091 «Біологія»/ «Біологія та біохімія» (спеціалізація - онкологія) відображає сучасний стан цієї галузі і включає питання про найважливіші досягнення сучасної онкологічної науки.

У відповідях на ці питання абітурієнт повинен продемонструвати достатній рівень теоретичної підготовки, знання історії розвитку сучасної онкології, загальних її концепцій та методологічних підходів. При цьому передбачається розуміння фундаментальних аспектів онкології, а саме теорій канцеро- та лейкозогенезу, біології пухлинного росту, ролі хімічних, фізичних та біологічних факторів у виникненні пухлин та лімфопроліферативних захворювань; сутності порушень метаболізму, механізмів та етапів злоякісної трансформації клітин; ролі онкогенів, протоонкогенів та інших генів, факторів транскрипції, сигнальної трансдукції, клітинних рецепторів, пошкоджень ДНК і РНК у розвитку раку; значення ангіогенезу, адгезії, позаклітинного матриксу, мікрооточення пухлинних клітин, прихованих мікрометастазів у пухлинній прогресії; участі імунної системи у протипухлинній резистентності організму.

Програма розроблена авторським колективом Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України у складі:

доктор біологічних наук, професор **Л.Г. Бучинська**
доктор медичних наук, професор, академік НАН України **В.Ф. Чехун**
доктор біологічних наук, професор **С.П. Залєток**
доктор фізико-математичних наук, професор **Г.І. Соляник**
доктор біологічних наук, старший дослідник **Н.О. Безденежних**
доктор біологічних наук, старший науковий співробітник **І.І. Ганусевич**
доктор біологічних наук, старший дослідник **Н.Ю. Лук'янова**
доктор біологічних наук, старший дослідник **О.В. Кашуба**
кандидат біологічних наук, старший дослідник **І.М. Восійкова**
кандидат біологічних наук, старший дослідник **Н.І. Федосова**
кандидат біологічних наук **Т.В. Борікун**
кандидат біологічних наук **І.М. Гордієнко**
кандидат біологічних наук **Т.В. Задворний**
кандидат біологічних наук **О.О. Лихова**
аспірант **П.А. Вірич**
аспірант **О.М. Мушій**

ОНКОЛОГІЯ ЯК НАУКА

Загальні поняття про пухлину та пухлинну хворобу. Визначення поняття «пухлина». Розповсюдженість пухлин у природі. Номенклатура і принципи класифікації (клінічні, морфологічні, гістогенетичні) пухлин. Багатоетапність пухлинного процесу. Сучасні уявлення про прогресію пухлин. Молекулярні та мікрофізіологічні основи інвазії та метастазування злоякісних пухлин. Пухлина як пастка поживних речовин (азот, глюкоза, вітаміни). Пухлина як джерело біологічно активних сполук. Системна дія злоякісних пухлин на організм

Концепція про взаємовідносини пухлини та організму. Молекулярно-генетичні та патофізіологічні основи розвитку пухлинного процесу. Роль спадковості у виникненні злоякісного росту. Роль нервової, ендокринної та імунної систем у розвитку пухлинної хвороби. Стрес та пухлинна хвороба. Старіння та рак. Молекулярна онкологія, історія започаткування та значення її методів для розвитку сучасної експериментальної та клінічної онкології. Роль українських вчених у розвитку експериментальної та клінічної онкології. Існуючі в Україні наукові школи онкологів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОНКОЛОГІЯ

Визначення, задачі, об'єкт та методи дослідження, сучасні актуальні проблеми експериментальної онкології. Основні експериментальні моделі пухлинного росту (спонтанні, індуковані та перещеплені пухлини, клітинні та органні культури).

Багатостадійність канцерогенезу: ініціація, промоція, прогресія. Сучасні генетичні та епігенетичні концепції канцеро- та лейкозогенезу. Молекулярні механізми канцерогенезу та лейкозогенезу. Протоонкогени, онкогени, гени-супресори пухлинного росту та гени стабільності геному, їх функції. Загальна характеристика та класифікація онкогенів. Методи ідентифікації онкогенів і генів-супресорів пухлинного росту. Молекулярні механізми активації протоонкогенів при канцерогенезі. Транслокації хромосом та експресія онкогенів в лейкозних клітинах та пухлинах різного генезу у людини.

Хімічний канцерогенез. Визначення поняття «канцероген». Класифікація хімічних канцерогенів за типом біологічної дії, хімічною будовою, походженням, характером дії на організм. Хімічні канцерогени за класифікацією Міжнародного агентства з вивчення раку (IARC). Основні групи хімічних канцерогенів: поліциклічні ароматичні вуглеводи, ароматичні та гетероциклічні аміни, аміноазосполуки, нітрозосполуки (нітрозаміди і нітрозаміни) та нітраміни, афлатоксини, асбест та інші волокнисті матеріали, метали та металоїди, механізми їх канцерогенної дії. Стадії хімічного канцерогенезу. Метаболізм канцерогенних речовин в організмі. Взаємодія канцерогенів з нуклеїновими кислотами. Детоксикація хімічних канцерогенів і профілактика їх негативного впливу. Основні методи виявлення хімічних канцерогенів – фізико-хімічні, досліди на тваринах, прискорені тести, епідеміологічні дослідження. Первинні та вторинні хімічні канцерогени, проміжні та кінцеві канцерогени.

Основні канцерогенні фактори навколишнього середовища та їх моніторинг. Індикатори канцерогенної небезпеки навколишнього середовища та участь живих організмів у кругообігу канцерогенних сполук. Канцерогенні поліциклічні ароматичні вуглеводи, історія відкриття. 3,4-бензпірен як індикатор забруднення навколишнього середовища поліциклічними ароматичними вуглеводами. Сільськогосподарська діяльність людини і забруднення навколишнього середовища канцерогенами. Екологія великих міст

та промислових центрів, їх канцерогенна небезпека. Канцерогенні сполуки та їх попередники у харчових ланцюгах, ендогенний синтез канцерогенів

Професійний рак як приклад хімічного канцерогенезу у людини, причини виникнення. Канцерогенні речовини та агенти, які мають етіологічне значення у виникненні професійного раку.

Фізичні фактори канцерогенезу. Радіаційний канцерогенез. Іонізуюче випромінювання як фактор канцерогенезу. Канцерогенні ефекти за дії рідко- та щільноіонізуючих випромінювань. Особливості радіаційного канцерогенезу при опроміненні в малих дозах. Радіаційно-хімічні пошкодження ДНК в механізмі канцерогенезу. Канцерогенна роль ультрафіолетового, рентген- та електромагнітного випромінювання. Біологічні наслідки Чорнобильської катастрофи.

Вірусний канцерогенез і його молекулярні основи. Історія відкриття онкогенних вірусів. Вірусо-генетичні теорії виникнення злоякісних пухлин (Л. Зільбер; Р. Хьюбнер і Г. Тодаро; Н. Темін і Д. Балтімор). ДНК- та РНК-вмісні віруси. Вірусні онкогени: загальна характеристика, класифікація, біологічна активність. Роль ферменту зворотньої транскриптази (ревертази) у злоякісній трансформації клітин онкогенними та лейкемогенними РНК-вмісними вірусами. Експериментальні моделі вірусного канцерогенезу та лейкозогенезу. Ретровіруси людини (HIV-1 та HIV-2) як збудники синдрому набутого імунodefіциту (СНІД). Участь ретровірусів в регуляції експресії клітинних генів та канцерогенезі. ДНК-вмісні віруси (аденовіруси, паповавіруси, герпес-віруси).

Гормональний канцерогенез. Роль гормонів у розвитку пухлин. Промоторний та генотоксичні ефекти гормонів. Пухлини дисгормонального походження. Основні експериментальні моделі. Поняття гормонозалежності та гормонозумовленості пухлин. Секреція гормонів злоякісними пухлинами, поняття «ендокринна, аутокринна, паракринна» секреція. Поняття ектопічної та аутокринної секреції гормонів злоякісними клітинами та пухлинами. Гормоночутливість пухлин. Рецептори стероїдних гормонів у пухлинних клітинах. Гормональні механізми, які стимулюють вплив стресу на розвиток злоякісних пухлин та їх метастазів.

Запалення і рак. Поняття «запалення», гостре та хронічне запалення. Хронічні запальні процеси, роль взаємодії організму та факторів запалення у виникненні злоякісних пухлин. Мутагенний потенціал запалення. Роль цитокінів, хемокінів, онкогенів у запаленні та пухлинному рості. Фактори запалення та ангіогенез пухлини. Інфекційні захворювання та виникнення злоякісних пухлин. *Helicobacter pylori*, віруси папіломи людини, вірус гепатиту В і С та інші чинники хронічних запальних процесів як фактори ризику онкологічних захворювань.

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

Морфологія пухлин. Морфологічне трактування поняття «пухлина». Гістологічна будова пухлин, особливості їх росту (екзофітний, ендофітний, інфільтративний, виразково-інфільтративний). Відмінності біологічної сутності процесу проліферації і диференціації клітин при пухлинному рості та при фізіологічному відновленні тканин. Суть понять «облігатний» та «факультативний» передрак. Рак *in situ*, мінімальний рак. Градації ступеня диференціювання злоякісних пухлин. Зміни морфології пухлин після хіміо- та променевої терапії (лікувальний патоморфоз).

Цитологічні ознаки злоякісних клітин. Поняття «фенотип» пухлинної клітини. Гіперплазія, дисплазія, метаплазія, атипія, поліморфізм, анаплазія (катаплазія) клітин. Особливості розмірів та форми клітин, їх ядер та ядерець, ядерно-цитоплазматичне співвідношення, текстура хроматину ядер, вміст ДНК, РНК у пухлинних клітинах. Ультраструктурна атипія пухлинних клітин. Принципи та алгоритм проведення імуногістохімічних досліджень біопсійного та операційного матеріалу онкологічних хворих. Значення дослідження біомолекулярних маркерів (білки-регулятори клітинного циклу, молекули адгезії, маркери проліферації, неоангіогенезу, рецептори гормонів, маркери резистентності та ін.) для діагностики та прогнозу пухлинного процесу і призначення лікування.

Проліферація і типи загибелі пухлинних клітин. Клітинний цикл. Методи визначення проліферативної активності пухлинних клітин. Амітоз, мітоз, мітотичний режим. Механізми атипового поділу клітин, форми патологічних мітозів. Гетерогенність популяції пухлинних клітин та механізми її розвитку. Апоптоз та його біологічне значення. Фази розвитку апоптозу. Рецепторний та мітохондріальний сигнальні шляхи апоптозу. Морфологічні зміни клітин при апоптозі. Про- та антиапоптозні білки. Роль каспаз в апоптозі. Роль апоптозу в онкогенезі та розвитку стійкості пухлинних клітин до медикаментозних засобів. Некроз. Аутофагія (аутофагоцитоз) пухлинних клітин. Подвійна роль аутофагії у пухлинному рості.

Цитогенетика та генетика пухлин. Генетична та епігенетична гіпотези виникнення пухлин. Гіпотеза Кнудсона. Молекулярно-генетичні аспекти виникнення та прогресії пухлин. Дивергенція - як основа клональної гетерогенності пухлини. Будова, функції, методи визначення ДНК та РНК. Анеуплоїдія (гетероплоїдія), поліплоїдія. Порушення структурної цілісності ДНК, системи репарації ДНК та дестабілізація геному. Мутації, їх типи та біологічні ефекти. Генетичні основи спадкової схильності до розвитку пухлин у людини. Структура і функції хромосом, методи їх вивчення. Поняття про каріотип та фенотип. Специфічні зміни каріотипу в клітинах злоякісних новоутворень. Генетичні основи трансплантації пухлин. Інбредні лінії тварин та їх значення для експериментальної онкології.

Біохімія пухлин. Особливості енергетичного обміну пухлинних клітин. Інтенсивність дихання і ферменти дихання у пухлинних клітинах. Анаеробний і аеробний гліколіз. Феномен О. Варбурга. Основне джерело енергії пухлинних клітин. Нуклеїновий та білковий обмін. Особливості білок-синтезуючого апарату пухлинних клітин. Співвідношення процесів анаболізму та катаболізму. Характерні для пухлин ізоферменти та ізоформи нуклеїнових кислот. Ензимологія пухлин: ДНК-ази, РНК-ази, топоізомерази, теломераза та інші ферменти. Особливості метаболізму поліамінів при канцерогенезі та пухлинному рості. Значення поліамінів для проліферації і росту клітин. Співвідношення ферментів синтезу і катаболізму поліамінів в пухлинних клітинах і їх значення для розвитку новоутворень. Метаболізм поліамінів як потенційна мішень для профілактики раку і протипухлинної терапії.

Біофізика пухлин. Кількісні та якісні характеристики молекулярних переносників електронів мембранних систем клітин при канцерогенезі та антиканцерогенезі. Окислювальні вільнорадикальні процеси та їх регулятори. Біоантиоксиданти при пухлинному процесі. Явище біохемілюмінесценції клітин та його використання в експериментальній та клінічній онкології. Роль радикальних форм кисню при канцерогенезі. Роль дисфункції мітохондрій в механізмах ініціації, промоції та прогресії злоякісних пухлин (зміни у функціонуванні електронтранспортного ланцюга мітохондрій, формування клітинної гіпоксії, генерування супероксидних радикалів). Роль

супероксидних радикалів, оксиду азоту, генерованих NOS в процесах неоваскуляризації та метастазуванні пухлин.

Імунологія пухлин та механізми протипухлинної резистентності. Історія становлення імунології злоякісного росту. Характер змін в системі гуморального та клітинного імунітету при пухлинному процесі та можливість імуностимуляції росту пухлин. Антигени пухлин та умови їх розпізнавання. Основні причини вислизання пухлини з-під імунологічного контролю. Протипухлинний імунітет і механізми його формування (специфічна відповідь). Неспецифічні механізми (вроджений імунітет) протипухлинного захисту. Роль макрофагів та клітин ретикуло-ендотеліальної системи у злоякісному рості. Основні механізми цитотоксичної активності Т-лімфоцитів та природних клітин-кілерів. Роль системи інтерлейкінів та інших цитокинів в стимуляції та гальмуванні росту пухлин. Характер взаємодії клітин системи імунітету з пухлинними клітинами, паренхіматозним та стромальним компонентами пухлини. Основні види сучасної специфічної імунотерапії в підвищенні протипухлинної резистентності та принципи конструювання вакцин. Адаптивна імунотерапія і сучасні підходи. Неспецифічна імунотерапія та обґрунтування доцільності її використання.

Порушення та особливості диференціювання пухлинних клітин. Роль мікрооточення, поліамінів, протеолітичних ферментів, гормонів, ферментів нуклеїнового обміну у процесах проліферації та диференціюванні пухлинних клітин. Топоізомерази та теломераза в механізмах клітинної проліферації та малігнізації. Роль генетичних та епігенетичних факторів у клітинному поділі, злоякісній трансформації клітин та їх диференціюванні. Механізми епігенетичної регуляції у клітині (ДНК-метилування, модифікація гістонів, ремоделювання хроматину та зміна експресії некодуючих РНК, включаючи мікро РНК).

Неоангіогенез. Аваскулярна та васкулярна фази росту пухлини. Основні механізми утворення кровоносних судин в пухлині: неоангіогенез, судинне кооптивування, васкулогенез, інвагінація, судинна мімікрія. Специфічні та неспецифічні ангіогенні фактори. Ендогенні та екзогенні інгібітори ангіогенезу, їх роль у васкуляризації пухлини. Індуктори неоангіогенезу, модулятори ангіогенезу. Основні молекулярні механізми індукції та регуляції неоангіогенезу у пухлині. Роль макрофагів в ангіогенезі. Перицити як важливі компоненти неоангіогенезу. Клітини, похідні кісткового мозку, в ангіогенезі. Молекулярно-біологічні маркери неоангіогенезу. Методи дослідження щільності судин у пухлинах. Показники неоангіогенезу пухлин як діагностичні та прогностичні маркери.

Лімфангіогенез. Лімфатична система. Лімфатичні судини пухлини, лімфатичні вузли. Лімфангіогенез, фактори росту лімфатичних судин. Лімфангіогенез та пухлинна прогресія. Показники лімфангіогенезу як діагностичні та прогностичні маркери.

Мікрофізіологія пухлин. Фактори фізіолого-біохімічної природи, що характеризують мікрофізіологію пухлин. Значення клітинно-молекулярного мікрооточення у розвитку пухлинного процесу. Роль перфузії та оксигенації пухлин, позаклітинного рН та внутрішньоклітинного тиску в інвазії, метастазуванні і хіміорезистентності пухлинних клітин. Патофізіологічні механізми розвитку гіпоксії пухлин. Молекулярні наслідки внутрішньопухлинної гіпоксії та їх зв'язок з пухлинною прогресією.

Механізми та шляхи метастазування. Метастазування як форма пухлинної прогресії. Органоспецифічне метастазування (концепція "seed and soil"). Основні етапи метастазування. Молекулярно-генетичні основи метастазування. Роль адгезивності

пухлинних клітин у процесі метастазування та основні адгезивні молекули, задіяні у метастатичному каскаді. Взаємодія пухлинних клітин з ендотеліальними клітинами. Основні родини протеолітичних ферментів, що беруть участь у процесі інвазії та метастазуванні злоякісних пухлин. Міграційна здатність метастатичних клітин та її роль у метастазуванні. Значення аутокринних факторів росту в процесі метастазування.

Епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП). Роль ЕМП в ембріогенезі, нормальному розвитку та у патологічних процесах в організмі. Роль ЕМП в онкогенезі. Морфологічна і імунофенотипова характеристика клітин у процесі ЕМП, основні маркери ЕМП. ЕМП і метастатичний фенотип. Механізми регуляції ЕМП: роль молекул адгезії (кадгерини, катеніни), факторів росту і транскрипційних факторів.

Пухлинні стовбурові клітини. Історичне значення ідей Р. Вірхова. Клональна природа стовбурових пухлинних клітин, перші експериментальні докази їх існування. Дослідження з гетеротрансплантації лейкемічних стовбурових клітин (ЛСК) на мишах з комбінованим імунодефіцитом (SCID, NOD/SCID). Характеристика імунофенотипу ЛСК при гострих мієлоїдних лейкеміях. Ідентифікація пухлинних стовбурових клітин (ПСК) у хворих на солідні новоутворення різної локалізації і гістогенезу (рак молочної залози, легені, підшлункової залози, меланома, гліома, нейробластома і т.п.). Значення ПСК у процесі метастазування. ПСК як мішень таргетної терапії. Створення сучасних протипухлинних препаратів.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні (Випуск 2)»/ Під загальною редакцією акад. НАН України В.Ф. Чехуна., – Київ «ДІА», 2021. 362 с.
2. Онкологія. Вибрані лекції для студентів і лікарів / За ред. В.Ф. Чехуна.- К.: Здоров'я України, 2010.- 768 с.
3. Взаимодействие опухоли и организма / Кавецкий Р.Е. - К.: Наукова думка, 1977.- 234 с.
4. Апоптоз и рак: від теорії до практики / Фільченков О.О., Стойка Р.С. - Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2006. 524 с.
5. Микрофизиология опухолей / Осинський С., Ваупель П. - К.: Наукова думка. - 2009.- 256 с.
6. Иммунология злокачественного роста / Бережная Н. М., Чехун В. Ф. - К.: Наукова думка. - 2005.- 790 с.
7. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / Бурлака А.П., Сидорик Є.П. - К.: Наукова думка, 2006. - 228 с.
8. Молекулярная диагностика опухолей: фундаментальные основы и практическое применение / Осинский С.П., Глузман Д.Ф., Клифф Й. и др. // Под ред. В.Ф. Чехуна. - К.: ДИА, 2007. - 246 с.
9. Наноматералы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии / Горбик П.П., Туров В.В. // Под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна. - К.: Наукова думка, 2011.-444 с.
10. Н.М. Бережная “Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез”. Киев: Наукова думка, 2013.- 576 с.
11. В.Ф. Чехун, Г.С. Лисовенко, Г.П. Потебня Противоопухолевые вакцины: поиски оптимального решения. - К.: Интертехнодрук, 2013. - 109 с.;
12. Бурлака А.П., Сидорик Е.П. Редоксзависимые сигнальные молекулы в механизмах оаухолевого процесса. Киев: Наукова думка, 2014.-256 с. (14,0). – Тираж 300 экз., ISBN 978-966-00-1452-7.
13. Дёмина Э.А. Чернобыльская авария: ранние и отдаленные медико-биологические эффекты / Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАНУ / – Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2016. – 106 с.;
14. V.F. Chekhun, N.Yu. Lukianova, L.Z. Polishchuk, L.A. Nalieskina, T.V. Zadvornyi, D.M. Storchai, I.N. Todor, S.O. Sobchenko, D.V. Demash, T.M. Yalovenko, T.V. Borikun, Yu.V. Lozovska, Yu.V. Vitruk, M.V. Chepurnaty, M.V. Pikul, O.E. Stakhovsky, O.A. Voilenko, E.O. Stakhovsky The role of lactoferrin expression in initiation and progression of most common hormone-dependent cancers. In: Horizons in Cancer Research / Edited by Hiroto S. Watanabe. Nova Publisher Inc, NY, 2017, 66: 51-85.