

Міністерство освіти і науки України
Львівський національний університет імені Івана Франка



Серія "Біологічні Студії"
заснована у 2009 році

Андрій Бабський, Ярина Шалай

БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ НЕОПЛАЗІЇ

Підручник

Львів
2023

УДК [612.014 : 616-006.6](075.8)

Б 12

Рецензенти: член-кореспондент НАН України, д-р біол. наук, проф. *Р. С. Стойка*
(Інститут біології клітини НАН України, Львів)
д-р біол. наук, доц. *О. І. Цимбалюк*
(Київський національний університет імені Тараса Шевченка)
д-р біол. наук, ст. наук. співр. *Б. І. Геращенко*
(Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
імені Р. Є. Кавецького НАН України, Київ)
д-р біол. наук, проф. *Л. І. Кобилінська*
(Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького)

*Друкується за ухвалою Вченої ради Львівського національного університету
імені Івана Франка (протокол № 43/2 від 2 лютого 2023 р.)*

Б 12 Бабський А. М., Шалай Я. Р.

Біологічні основи неоплазії : підручник [для студ. вищ. навч. закл.] –
Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2023. – 236 с. – (Серія “Біологічні Студії”).

ISBN 978-966-613-752-7 (серія)

ISBN 978-617-10-0764-2

За останні десятиліття онкологія як наука досягла певних успіхів у поясненні механізмів клітинної фізіології ракових клітин, причин неопластичних відхилень і способів їхнього лікування. Проте, незважаючи на гігантські капіталовкладення, рак упевнено наздоганяє серцево-судинні патології, а якщо темпи росту захворюваності та смертності від раку збережуться, він випередить незабаром цього найбільшого на сьогодні кілера людства. Чому ж прогрес у лікуванні раку є чи не найменшим, якщо врахувати кількість вкладених коштів, використання найновіших технологій і людських ресурсів? Деякі вчені схиляються до думки, що на сьогодні потрібно змінювати якісний підхід до вирішення проблеми раку, яка багато десятиліть ґрунтується на постулаті про виняткову роль соматичних мутацій у розвитку неоплазії. Для розв'язання цього життєво важливого для цивілізації питання треба не тільки об'єднати зусилля спеціалістів різних медико-біологічних галузей – онкологів, генетиків, біофізиків, фізіологів, біохіміків, але й по-новому поглянути на біологічні основи розвитку раку. У цій шляхетній справі великі сподівання покладають на сьогоднішніх студентів, аспірантів і молодих учених з інших галузей знань – екологів і ембріологів, дієтологів і економістів, фізиків і статистиків, а можливо, й філософів.

Для кращого сприймання студентами складного міжгалузевого наукового матеріалу у сфері неоплазії та використання отриманих ними знань на практиці надзвичайно важливим є розуміння біологічних процесів, що відбуваються під час неопластичних трансформацій нормальних тканин у ракові. У підручнику послідовно представлено визначальну роль у бластоогенезі онкогенів і генів-супресорів, шкідливих чинників зовнішнього та внутрішнього середовища, апоптозу, теломери, гіпоксії й особливостей енергетичного обміну (зокрема, гліколізу) у ракових клітинах.

Наприкінці кожного розділу подано скорочені підсумки викладеного матеріалу, контрольні запитання, список додаткової літератури. Використано напрацювання та методичні підходи інших підручників з онкології, матеріали численних монографій і періодичних видань, включно із власними публікаціями за останні 20 років.

Для студентів і аспірантів, які слухають курси “Неоплазія”, “Біофізика”, “Фізіологія людини і тварин”, “Біоенергетика”, для фізіологів, біофізиків, біохіміків, лікарів, фахівців у галузі онкології, а також читачів, які цікавляться біологічними процесами неопластичних перетворень та проблемами лікування раку.

УДК [612.014 : 616-006.6](075.8)

ISBN 978-966-613-752-7 (серія)

ISBN 978-617-10-0764-2

© Бабський А. М., Шалай Я. Р., 2023

© Львівський національний університет
імені Івана Франка, 2023

ЗМІСТ

Список скорочень	7
Передмова.....	11
Розділ 1. ІСТОРІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ	15
Розділ 2. ЗАГАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВОУТВОРЕНЬ	21
2.1. Теорії канцерогенезу	21
2.2. Мутаторний фенотип	24
2.3. Чим відрізняються доброякісні пухлини від злоякісних?	25
2.4. Розповсюдження раку	26
2.5. Залежність від віку	29
2.6. Стиль життя і рак	30
2.7. Поширення пухлин у диких і домашніх тварин.....	30
Розділ 3. МЕХАНІЗМИ ЗЛОЯКІСНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ	35
3.1. Основні етапи прогресії пухлин.....	35
3.2. Онкогени	36
3.3. Гени-супресори пухлин.....	37
3.4. Клітинний цикл і рак.....	39
Розділ 4. КЛЮЧОВІ РАКОВІ СУПРЕСОРИ: p53 і K^o	47
4.1. Будова гена і білка p53.....	47
4.2. Регуляція активності p53.....	50
4.3. Фізіологічні функції p53	52
4.4. p53 і апоптоз.....	54
4.5. Використання p53 у терапії раку	55
4.6. Роль pRb у регуляції клітинного циклу	55
Розділ 5. КАНЦЕРОГЕНИ	61
5.1. Хімічні канцерогени.....	61
5.2. Гормони й етіологія раку	64
5.3. Вплив іонізуючої та ультрафіолетової радіації	64
5.4. Вірусна неоплазія	67
5.5. Харчування і рак.....	69

Розділ 6. СИГНАЛЬНА ТРАНСДУКЦІЯ У РАКОВІЙ КЛІТИНІ	77
6.1. Сигнальні мережі клітин	77
6.2. Трансформація зовнішньоклітинного сигналу у внутрішньоклітинний. Роль факторів росту, G-білків і їхніх рецепторів.....	79
6.2.1. Інсулін та інсуліноподібний фактор росту.....	81
6.2.2. Трансформуючий фактор росту β	83
6.3. Сигнальні білки Ras	84
6.4. Протеїнкіназа B і ген <i>AKT</i>	85
6.5. Ядерний фактор транскрипції κB	87
6.6. Сигнальний механізм Sonic Hedgehog	88
6.7. Сигнальний шлях Wnt	89
6.8. Сигнальний шлях Notch	90
Розділ 7. АПОПТОЗ, АБО ЗАПРОГРАМОВАНА СМЕРТЬ ОРГАНІЗМУ	95
7.1. Історія вивчення апоптозу	96
7.2. Походження і еволюція апоптозу.....	97
7.3. Морфологічні прояви апоптозу.....	97
7.4. Відмінності між апоптозом і некрозом	99
7.5. Біохімічні особливості апоптозу.....	100
7.5.1. Родина білків Bcl-2	102
7.5.2. Цитохром c, Araf-1 і апоптоз	103
7.5.3. Каспази й апоптоз	104
7.5.4. Апоптоз і p53	105
Розділ 8. ОСОБЛИВОСТІ ФІЗІОЛОГІЇ РАКОВИХ ПУХЛИН	111
8.1. Фактори росту й активація онкогенезу.....	112
8.2. Гіпоксія в раковій пухлині.....	112
8.3. HIF-1 як регулятор гіпоксійних станів	114
8.4. 5'АМФ-активована протеїнкіназа: контрольна точка за низькоенергетичних умов.....	119
Розділ 9. РОЛЬ ГЛЮКОЗИ В БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ У РАКОВИХ КЛІТИНАХ	125
9.1. Метаболізм глюкози у ракових тканинах.....	125
9.2. Стадії гліколізу.....	127
9.3. Перетворення пірувату.....	130
9.4. Регуляція процесу гліколізу	131
9.5. Глюконеогенез	132
9.6. Пентозофосфатний механізм окислення гексокіназ	133
9.7. Особливості біоенергетичних процесів у ракових клітинах.	134
9.8. Роль циклу Кребса в анаболічних процесах.....	138

Розділ 10. МЕТАСТАЗИ	143
10.1. Види метастазів	143
10.2. Первинні пухлини та ймовірне місце метастазу	145
10.3. Етапи та механізми метастазування.....	146
10.4. Можливі молекулярні причини виникнення метастазів ..	150
10.5. Метастазування: нова парадигма	151
Розділ 11. ТЕЛОМЕРИ І ТЕЛОМЕРАЗА	155
11.1. Лічильник Гейфліка	155
11.2. Теорія маргіномії.....	156
11.3. Теломери.....	156
11.4. Теломераза.....	159
11.5. Теломераза і рак.....	160
11.6. Старіння та патології, пов'язані з теломеразою	163
11.7. Теломераза як мішень для лікарських препаратів	165
Розділ 12. НАЙПОШИРЕНІШІ ОНКОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	169
12.1. Рак простати	169
12.2. Рак молочної залози	171
12.3. Рак легені	173
12.4. Колоректальний рак	176
12.5. Рак сечового міхура	177
12.6. Лімфоми.....	178
12.6.1. Негоджкінські лімфоми.....	178
12.6.2. Лімфома Годжкіна	181
12.7. Меланома шкіри	182
12.8. Рак нирки	183
12.9. Лейкемія	184
12.10. Рак підшлункової залози	185
12.11. Рак яєчника	187
12.12. Рак шийки матки	188
12.13. Рак печінки	190
Розділ 13. БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ЛІКУВАННЯ РАКУ	195
13.1. Променева терапія	196
13.2. Хіміотерапія	198
13.3. Типи хіміотерапевтичних препаратів	199
13.4. Протипухлинні перспективи похідних тіазолу.....	203
13.5. Фотодинамічна терапія.....	206
13.6. Гормональна терапія.....	207
13.7. Імунотерапія	209

13.8.	Гіпертермія	212
13.9.	Трансплантація стовбурових клітин	214
Розділ 14.	КАНЦЕРОГЕНЕЗ У РОСЛИН	219
14.1.	Чому рослини хворіють на рак?	219
14.2.	Пухлини, індуковані патогеном: колонізація рослин	223
14.3.	Спонтанні пухлини	224
14.4.	Пухлинні мутанти	225
14.5.	Пухлинні міжвидові гібриди	226
	Іменний покажчик	231
	Предметний покажчик	233

ПЕРЕДМОВА

Історія написання цього підручника розпочалась у далекому 2006 р., коли два випускники біологічного факультету Львівського університету імені Івана Франка, тоді ще відносно молоді наукові співробітники престижних американських університетів в Індіанapolisі та Філадельфії, Андрій Бабський і Микола Долиба вирішили започаткувати своєрідну лекційну репатріацію українських учених, які емігрували за кордон. Ідея полягала в тому, що кожен науковий емігрант мав би прочитати курс лекцій на тему своїх закордонних досліджень в українській *Alma mater*. Як і належить ініціаторам акції, обидва колишніх львів'янини розписали практично повні університетські курси і сумлінно прочитали їх у період своєї відпустки для студентів університету й усіх бажаючих, яких виявилось достатньо багато. Один із курсів мав назву “Неоплазія”. Відтак, для лекторів відпустка того року запам'яталася не пляжами Маямі чи Гаваїв, а прохолодою аудиторій університетського корпусу на Грушевського, 4, а ще відчуттям щемкої ностальгії за минулим, яке вже не повернути. З різних причин хороший почин не отримав свого належного розвитку, але коли один із авторів цього підручника повернувся вже фізично до Львова у 2012 р., питання принаймні про один його курс лекцій у рідному університеті було однозначним. Залишалось тільки уточнити назву: “Неоплазія”, “Фізіологія новоутворень”, “Біологічні основи неоплазій” або щось подібне, уникаючи відлякуючого терміна “рак”.

Здавалося б, що для класичного університету такий раковий курс є надто медичним, але що більше ознайомлюєшся з проблематикою неопластичних питань, то частіше ловиш себе на думці, що рак – це не просто ще одна з хворіб, із якими бореться людство, а, можливо, унікальний продукт еволюції живого на планеті Земля, який парадоксально зберігає упродовж життя і використовує практично ті ж самі механізми ембріогенезу тепер вже для того, щоб

вкоротити віку особі, цінність якої для популяції *Homo sapiens* зменшується з кожним днем. Побутує думка, що рак – це хвороба старшого віку і що вона холоднокровно та жахливо ефективно регулює чисельність того чи іншого виду. Однак останнім часом набуває небезпечного розмаху дитяча онкологія. Невже і тут є певна доцільність?

За останні десятиліття дослідження онкологічних проблем привели до певних успіхів у поясненні причин неопластичних трансформацій, розумінні механізмів фізіології ракових пухлин і способів їхнього лікування. Проте, не зважаючи на величезні капіталовкладення у найбагатших країнах планети, рак упевнено дихає в спину і от-от наздожене найбільшого на сьогодні вбивцю людства – серцево-судинні хвороби. Чому ж прогрес у лікуванні раку є чи не найменшим порівняно з іншими патологіями, якщо взяти до уваги кількість вкладених коштів, використання сучасних технологій і людських ресурсів? Деякі вчені схилиються до думки, що на сьогодні потрібно змінювати якісний підхід до вирішення проблеми раку, яка багато десятиліть ґрунтується на постулаті про виняткову роль соматичних мутацій у розвитку неоплазії. Для розв'язання цього життєво важливого для цивілізації питання варто не тільки об'єднати зусилля спеціалістів різних медико-біологічних галузей – онкологів, генетиків, біофізиків, фізіологів, біохіміків, але й по-новому поглянути на біологічні основи розвитку раку. У цій шляхетній справі великі сподівання покладають на сьогоднішніх студентів, аспірантів і молодих учених з інших галузей знань – екологів і ембріологів, дієтологів і економістів, фізиків і статистиків, а можливо, й філософів.

Підручник починається із загальних характеристик новоутворень і сучасних теорій канцерогенезу. Відтак розглядаються основні етапи та механізми злоякісних перетворень і роль у них онкогенів, генів-супресорів і канцерогенів зовнішнього та внутрішнього походження. Особливу увагу приділено сучасним досягненням досліджень сигнальної трансдукції у ракових клітинах. Окремий розділ присвячено ролі запрограмованої смерті клітини у неопластичних перетвореннях і обговорюється роль апоптозу в механізмі контролю чисельності виду. У підручнику проведено детальний аналіз особливостей фізіології ракових пухлин, зокрема, патологічного неоангіогенезу, впливу гіпоксії та фактора HIF-1, гліколізу та ін. Автори не залишили осторонь важливі питання ракових метастазів і ролі теломерази в поширенні раку й у відмиранні клітин відповідно. В узагальненій формі представлено 13 найпоширеніших, на нашу думку, онкологічних захворювань, розуміючи, що кожне з них заслуговує на окреме видання. Проаналізовано також основні способи лікування раку. Завершується підручник трохи несподіваним, але водночас цікавим розділом канцерогенезу в рослин, який демонструє загальнобіологічне значення неопластичних перетворень.

Станом на сьогодні варіативна навчальна дисципліна “Неоплазія” на біологічному факультеті Франкового університету у Львові входить до освітньо-професійної програми підготовки магістрів зі спеціальності 091 Біологія.

Про актуальність теми свідчить також той факт, що у 2021–2022 н. р. студенти різних факультетів ЛНУ імені Івана Фрака вибрали як дисципліну вільного вибору тему “Тканинні новоутворення: актуальність, проблеми і парадокси”, яку розробила доцентка кафедри біофізики та біоінформатики Ярина Шалай. Предметом вивчення дисципліни є ознайомлення із засадами



Десь тут була написана перша лекція курсу “Неоплазія”...
Центральний канал в Індіанаполісі, Індіана, США, 2006 р.

функціонування тканинних новоутворень у людини і тварин. Дисципліна має зв’язки з фізіологією людини і тварин, біохімією, біофізикою, генетикою, фармакологічною фізіологією, основами патологічних процесів. Програма навчальної дисципліни складається з двох змістових модулів: “Основні питання неопластичних перетворень” і “Способи і механізми контролю та лікування раку”.

Метою викладання навчальної дисципліни “Неоплазія” є ознайомлення студентів з основними проблемами фізіології, генетики, біофізики та біохімії новоутворень, зокрема, механізмами злоякісних онкологічних трансформацій, порушеннями клітинного циклу, сигнальними механізмами, що контролюють поділ клітин, типами ракових захворювань, особливостями фізіології неоплазми та функціональної ролі апоптозу і некрозу в нормі й за умов ракової патології, сучасними експериментальними методами досліджень ракових пухлин і їхнього лікування. Основними завданнями вивчення дисципліни “Неоплазія” є формування уявлень про роль генетичних, екологічних, географічних, харчових та інших чинників в онкологічних трансформаціях, а також поглиблення розуміння механізмів, що призводять до втрати контролю над поділом клітин у дорослому віці, а відтак і до новоутворень. Згідно з вимогами освітньо-професійної програми, студенти повинні знати закони і причини виникнення онкологічних трансформацій, особливості фізіології та біохімії неоплазм, роль апоптозу в нормальних фізіологічних процесах і під час лікування раку, значення гліколізу як основного джерела енергії, роль мітохондрій у гіпоксійній тканині новоутворень. Студенти мають уміти використовувати отримані знання у розумінні фізіологічних і метаболічних механізмів неопластичних перетворень.

Щоб продемонструвати читачам взаємозв’язок неоплазії із життям, ми додали цікаві приклади таких зв’язків, які спеціально виділено у тексті. Серед них захопиви історії про рак у динозаврів, про зв’язок лімфоми Беркітта з африканськими москітами, про безсмертні клітини Генрієтти Лекс, про унікальну долю карликів з Евкадору, людини-слона з Англії, легендарного велосипедиста

Ленса Армсторонга та голлівудської кінозірки Анджеліни Джолі та ін. Наприкінці кожного розділу подано підсумки викладеного матеріалу, контрольні запитання і список використаної та рекомендованої літератури. Під час написання цього підручника використано напрацювання та методичні підходи інших підручників з онкології, біоенергетики, фізіології та біохімії, матеріали численних монографій, оглядів періодичних видань, включно з власними публікаціями за останні 20 років. Електронна версія курсу з лекціями, ілюстраціями, модульними контрольними, банком запитань, додатковими матеріалами у вигляді текстів, кольорових ілюстрацій, аудіо- та відеоджерелами буде розташована на Moodle платформі в порталі електронного тестування на сайті Львівського національного університету імені Івана Франка (<https://e-learning.lnu.edu.ua>).

Автори щиро вдячні рецензентам підручника членові-кореспонденту НАН України, д-ру біол. наук, проф. Р. С. Стойці (Інститут біології клітини НАН України, Львів); д-ру біол. наук, доц. О. І. Цимбалюк (Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ); д-ру біол. наук, ст. наук. співр. Б. І. Геращенкові (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, Київ) і д-ру біол. наук, проф. Л. І. Кобилінській (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів) за слушні зауваження й побажання.

Дякуємо завідувачеві редакції наукового журналу “Біологічні студії/Studia Biologica” І. М. Старунькові за технічну підготовку ілюстративного матеріалу та верстання книжки, а Л. І. Сідлович – за літературне редагування тексту.

Окрема подяка за фінансову підтримку друкування підручника завідувачеві кафедри фізіології людини і тварин ЛНУ імені Івана Франка проф. В. В. Маньку. Саме на цій кафедрі вже упродовж 10 років читають лекції та проводять семінари на теми неоплазії.

Підручник призначений для студентів і аспірантів, які слухають курси “Неоплазія”, “Онкологія”, “Тканинні новоутворення”, “Біофізика”, “Фізіологія людини і тварин”, “Патологічна фізіологія”, “Біоенергетика”, “Ендокринологія”, для фізіологів, біофізиків, біохіміків, лікарів, фахівців у галузі онкології, а також для читачів, які цікавляться біологічними процесами неопластичних перетворень і проблемами лікування раку. Будемо вдячні читачам за їхні побажання, уточнення і критику, які ми обов’язково візьмемо до уваги під час перевидань підручника.

*Андрій М. Бабський,
завідувач кафедри біофізики та біоінформатики
Львівського національного університету імені Івана Франка,
доктор біологічних наук, професор*

Наукове видання

Серія “Біологічні Студії”

БАБСЬКИЙ Андрій Мирославович
ШАЛАЙ Ярина Романівна

БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ НЕОПЛАЗІЇ

Навчальний посібник

Редактор *Лариса Сідлович*
Технічний редактор *Ігор Старуцько*
Комп'ютерна графіка та верстання *Ігор Старуцько*
Дизайн обкладинки *Ігор Старуцько*

Формат 70×100/16. Папір офсетний. Гарн. Times. Підп. до друку .
Умовн. друк. арк. . Тираж 100 прим.

Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Університетська, 1, Львів 79000, Україна

Свідоцтво
про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
Серія ДК № 3059 від 13.12.2007 р.

Видруковано з готових діапозитивів у книжковій друкарні “Коло”
(Свідоцтво серії ДК № 498 від 20.06.2001 року)
вул. Бориславська, 8, м. Дрогобич 82100, Україна
тел. +380 3244 29060; ел. пошта: kolodruk@gmail.com
Замовлення №