

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту
академік НАН України



С.В. Комісаренко

07 2023 року

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Активні форми азоту і кисню за норми та патології

Спеціальність: 091 Біологія та біохімія

Освітньо-наукова програма: 091 Біологія та біохімія

Освітній рівень: доктор філософії (PhD)

Статус дисципліни: дисципліна вільного вибору аспіранта (вибіркова)

Мова викладання: українська

КИЇВ – 2023

Робоча програма дисципліни: «Активні форми азоту і кисню за норми та патології» для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії (третього освітньо-наукового рівня) за спеціальністю 091 Біологія та біохімія „11” 07, 2023 року.

Розробник:

Данилович Юрій Володимирович - провідний науковий співробітник відділу біохімії м'язів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник.

Робоча програма дисципліни «Активні форми азоту і кисню за норми та патології» затверджена на засіданні Вченої ради Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

Протокол № 7... від «11» 07 2023 року

Директор Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України
академік НАН України



С.В. Комісаренко

«11» 07 2023 року

1. Опис навчальної дисципліни

Найменування показників	Галузь знань, напрям підготовки, освітньо-кваліфікаційний рівень	Характеристика навчальної дисципліни	
		денна форма навчання	заочна форма навчання
Кількість кредитів – 1	Галузь знань 09 Біологія (шифр і назва)	Дисципліна вільного вибору аспіранта (ДВА.06)	
Модулів – 1	Спеціальність (професійне спрямування): 091 – Біологія та біохімія	Рік підготовки:	
Змістових модулів – 3		2-й	2-й
Індивідуальне науково-дослідне завдання _____ (назва)		Семестр	
Загальна кількість годин - 30		1-й	1-й
Тижневих годин для денної форми навчання: аудиторних – 16 самостійної роботи студента - 14	Освітньо-кваліфікаційний рівень: третій освітньо-науковий (доктор філософії)	15 год.	15 год.
		Практичні, семінарські	
		0 год.	0 год.
		Лабораторні	
		0 год.	0 год.
		Самостійна робота	
		14 год.	14 год.
Консультації: 1 год.			
Вид контролю: Залік			

Примітка.

Співвідношення кількості годин аудиторних занять до самостійної і індивідуальної роботи становить:

для денної форми навчання – 16/14

для заочної форми навчання – 16/14

2. Мета та завдання навчальної дисципліни

Мета дисципліни. Метою викладання навчальної дисципліни «Активні форми азоту і кисню за норми та патології» є одержання аспірантами сучасних уявлень про роль активних сполук азоту та кисню в організмі тварин. Розглядаються фізико-хімічні властивості зазначених речовин, які лежать в основі ключових біохімічних і фізіологічних ефектів. Вивчаються шляхи та регуляція синтезу оксиду азоту в клітині, явища нітрифікації та денітрифікації. Аспіранти знайомляться із циклом оксиду азоту в організмі ссавців. Розглядаються внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які реалізуються за участі оксиду азоту та активних форм кисню; обговорюється значення активних форм азоту та кисню в регуляції експресії генів. Акцентується увага на

значенні NO та активних форм кисню в передачі Ca²⁺-сигналу. Детально розглядаються cGMP-залежні та cGMP-незалежні біохімічні ефекти активних форм азоту. Аналізуються сучасні дані щодо значення активних сполук азоту і кисню для рослинних організмів та прокаріотів. Описуються механізми і регуляція утворення активних форм кисню в клітині, функціональна роль перекису водню та інших метаболічно-споріднених сполук. Акцентується увага на значенні NAD(P)H-оксидазного комплексу та мітохондрій для синтезу активних форм кисню в нормі та за умов патології. MAP-кіназні та тирозинкіназні сигнальні каскади розглядаються у зв'язку із їхньою регуляцією активними формами кисню. Наводяться приклади редокс-регуляції експресії генів. Детально обговорюються будова та особливості функціонування ензиматичних і неензиматичних елементів антиоксидантного захисту на рівні клітин, тканин та цілісного організму. Особлива увага приділяється тонким механізмам регуляції про/антиоксидантного статусу клітини, які дозволяють пероксиду водню виконувати функцію вторинного месенджера. Наводяться приклади функціонування оксиду азоту та пероксиду водню як ауто/паракринних регуляторів. Аналізуються сучасна інформація стосовно значення активних форм азоту і кисню в регуляції клітинного циклу та явищі апоптозу. Розглядається патогенез різних захворювань (атеросклероз, діабет, хвороба Альцгеймера, інфаркт міокарду, злоякісні переродження тканин тощо) з точки зору порушення метаболізму активних форм азоту і кисню, особлива увага приділяється явищу мітохондріальної дисфункції. Наводяться приклади застосування донорів оксиду азоту, інгібіторів NO-синтаз та антиоксидантної терапії в сучасній медицині. Аналізуються літературні дані про оксидативний/нітрозативний стрес та специфічні механізми захисту клітини від нього. Розглядається гіпотеза киснево-перекисного механізму старіння.

Завдання:

1. з'ясування закономірностей метаболізму активних форм азоту і кисню в клітині та обґрунтування перспективних напрямків вибіркового впливу на відповідні ензими з метою створення сучасних фармакологічних препаратів;
2. засвоєння особливостей регуляції ключових клітинних функцій оксидом азоту та пероксидом водню, що є необхідним для майбутньої профорієнтації;
3. розгляд сигнальних шляхів клітини, в яких задіяні активні метаболіти азоту і кисню та регуляції ними експресії генів;
4. формування уявлень про значення оксиду азоту та активних форм кисню в патогенезі розповсюджених захворювань і наукове обґрунтування застосування донорів NO, інгібіторів NO-синтаз природного і штучного походження, а також антиоксидантної терапії з лікувальною метою.

В результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен

знати:

- основні фізико-хімічні властивості активних форм азоту та кисню, які обумовлюють прояв їхньої біохімічної активності;
- розуміти закономірності метаболізму оксиду азоту та активних форм кисню: структуру та регуляцію відповідних ензимів, залежність експресії цих протеїнів від функціонального стану клітини;
- володіти сучасними уявленнями щодо ключових біохімічних закономірностей дії NO та H₂O₂ на клітинному рівні, які лежать в основі фізіологічних ефектів;

- ознайомитись з окремими патологічними процесами в організмі, біохімічними механізмами виникнення яких є порушення метаболізму активних форм азоту та кисню;
- засвоїти теоретичні основи і оволодіти практичними методами пошуку селективних, оборотних і нетоксичних ефекторів, які б мали змогу модулювати центральні ланки метаболізму оксиду азоту та активних форм кисню і були основою створення відповідних фармпрепаратів.

вміти:

- використовувати набуті теоретичні знання молекулярних основ біологічної активності оксиду азоту та пероксиду водню з метою науково-обґрунтованого пошуку та вивчення біохімічних мішеней дії фізіологічно-активних речовин, перспективних для створення на їхній основі лікарських препаратів;
- володіти сучасними методами та підходами для оцінки функціонування основних ензимів, які беруть участь в метаболізмі активних форм азоту та кисню, і визначення вмісту NO (його похідних) та $\bullet\text{O}_2\text{-/H}_2\text{O}_2$ в біологічних системах;
- застосовувати сучасні методи флуоресцентної спектроскопії і мікроскопії для визначення локалізації і динаміки утворення оксиду азоту і пероксиду водню в клітині.

Місце дисципліни (в структурно-логічній схемі підготовки фахівців відповідного напрямку). Навчальна дисципліна «Активні форми азоту і кисню за норми та патології» є складовою освітньо-наукової програми підготовки фахівців за третім рівнем вищої освіти, спеціалізація біохімія, освітньо-наукова програма 091 «Біологія».

Зв'язок з іншими дисциплінами. Курс «Активні форми азоту і кисню за норми та патології» є складовою освітньо-наукової програми підготовки фахівців за третім рівнем вищої освіти «Доктор філософії», освітньо-наукова програма 091 «Біологія» і нерозривно пов'язаний із такими дисциплінами як «Біохімія», «Молекулярна біологія», «Фізична хімія».

3. Програма навчальної дисципліни

Змістовий модуль 1. «Особливості та регуляція метаболізму окислів азоту в організмі ссавців. Функціональне значення NO».

Тема 1. Загальні уявлення про роль активних форм азоту і кисню.

Ендогенний синтез нітритів і нітратів в організмі. Дослідження Ф. Мурада, Р. Фарчготта, Л. Ігнаро і інш., відкриття EDRF (ендотелій-залежного фактору розслаблення); вазорелаксуючі, антиагрегаційні та антиадгезивні ефекти оксиду азоту. Оксид азоту і нітросполуки. Донори NO та їхнє використання в медицині.

Досліди О. Чижевського, відкриття EDHF (ендотелій-залежного фактору гіперполяризації); загальні уявлення про сигнальну та регуляторну функції пероксиду водню. Гіперпродукція активних форм кисню та перекисне окислення ліпідів як ключові фактори чисельних патологічних процесів в організмі.

Активні форми азоту та кисню як продукти аеробного метаболізму. Основні фізико-хімічні властивості цих сполук, що лежать в основі проявів біологічної активності. Залежність їхнього обміну від концентрації Ca^{2+} . Клітинна компартменталізація як умова спрямованої дії оксиду азоту та пероксиду водню. Уявлення про високу концентраційну залежність біологічних ефектів, спричинених активними формами азоту та кисню.

Тема 2. NO-синтазна реакція в тканинах ссавців. Регуляція синтезу та активності NO-синтаз.

NO-синтазна реакція: субстрати та кофактори. Класифікація та загальна характеристика NO-синтаз, специфіка їхньої тканинної і субклітинної локалізації. Особливості структури та каталітична активність окремих ізоформ NO-синтаз. Значення кальмодуліну, кавеоліну, тетрагідробіоптерину. Особливості ензиматичної активності за нестачі L-аргініну та кофакторів. NO-синтазний та аргіназний шляхи обміну L-аргініну. Функціональна роль окремих ізоформ NO-синтаз.

Регуляція синтезу NO на рівні транскрипції, трансляції, посттрансляційних ковалентних модифікацій, шляхом протеїн-протеїнових взаємодій та зміною доступності кофакторів та субстратів. Фактори транскрипції, які змінюють експресію NO-синтаз: роль KLF2, NF- κ B, STATs та інш. Rho/rho-кіназний шлях та значення статинів в регуляції біодоступності NO. Приклади змін стабільності мРНК різних ізоформ. Альтернативний сплайсинг нейрональної та індукційної NO-синтаз; мітохондріальна NO-синтаза як сплайс-варіант нейрональної, її функціональне значення в клітині.

Роль посттрансляційних модифікацій в регуляції ендотеліальної NO-синтази: ацилювання, фосфорилування, нітрозилування. Взаємодія ензиму із протеїнами-модуляторами активності та внутрішньоклітинної локалізації: кавеоліном, кальмодуліном, шапероном hsp90, актином, динаміном. Різна субклітинна локалізація ізоформ NO-синтаз як передумова локального регуляторного утворення оксиду азоту, редокс-регуляція ритма серця.

Механізми зворотнього зв'язку і зниження вмісту NO.

Інші джерела оксиду азоту в клітинах: редуктазна активність гем-вмісних протеїнів, аміакоутворення.

Кінетичні особливості NO-синтазної реакції, структура та механізми дії інгібіторів. Класифікація і застосування донорів NO.

Тема 3. Функціональна роль NO в клітинах і тканинах. Синтез NO в умовах дефіциту кисню.

Основні біохімічні ефекти оксиду азоту: утворення комплексу із залізом у складі гему (активація розчинної гуанілатциклази, значення протеїнкінази G в реалізації біохімічної активності NO, зворотне конкурентне інгібування цитохром C-оксидази); окиснення заліза у складі гему (інгібування транспортної функції гемоглобіну та міоглобіну, роботи цитохромів P450); взаємодія із негемовим залізом - утворення залізонітрозильних комплексів (пригнічення функціонування феритину та трансферину), реакція із залізо-сірчаними центрами мітохондрій; модуляція окисного обміну арахідонової кислоти (ліпоксигеназ та циклооксигеназ); S-нітрозилування та транснайтрозилування ензимів, зокрема за участі низькомолекулярних нітрозотіолів (інгібування Ca²⁺-транспортувальних ензимів, гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, креатинкінази, глутатіонредуктази, цистеїнових протеаз, активація K⁺-каналів, окремих типів гетеротримерних G-протеїнів, фактору транскрипції Oxy-R E. coli, теломерази і інш.); нітрозилування залишків тирозину (інгібування нулеотидредуктази); дезамінування (може призвести до пошкоджень ДНК).

Основні фізіологічні ефекти оксиду азоту: базальна релаксація судинної стінки NO, який синтезується ендотелієм (вплив оксиду азоту на системи, що підтримують Ca²⁺-гомеостаз в різних типах м'язів); дезагрегуючий та антиадгезивний ефекти щодо формених елементів крові (антитромбічна дія); значення NO в функціонуванні

нервової системи (нітрегічні закінчення і нейрорегуляція гладеньких м'язів, глутаматна нейротоксичність та NO, процеси потенціації і депресії в ЦНС, формування пам'яті, зоровий аналіз тощо); ендокринна регуляція (контроль за синтезом та секрецією інсуліну, гормонів наднирників, статевих гормонів); вплив на процеси неспецифічного і специфічного імунного захисту.

Механізми депонування і транспорту NO, буферні молекули, значення динітрозильних комплексів негемового заліза.

Значення нітрит/нітрат-редуктазних реакцій за умов гіпоксії та ішемізації тканин. Дезоксіформи гем-вмісних протеїнів як джерела NO, їхній розподіл по тканинам. Фізико-хімічні передумови редуктазної активності. Ензими, які відновлюють залізо у складі гем-вмісних протеїнів. Внутрішня симетрія електрон-транспортних ланцюгів в природі та блочний принцип їхньої організації.

Змістовий модуль 2. «Оксид азоту в мітохондріях та прокариотичних організмах. Патогенез окремих захворювань і їх терапія у зв'язку із порушенням обміну NO. Оксид азоту як регулятор клітинного циклу».

Тема 4. NO-синтаза у прокариотів. Мітохондрії та оксид азоту .

Особливості структури і каталітична активність бактеріальної NO-синтази. Функціональне значення NO-синтази у стрептоміцетів, збудника сибірської виразки; роль NO у захисті бактерій від УФ-радіації, антибіотиків тощо.

Особливості синтезу NO в мітохондріях. Вплив оксиду азоту на елементи дихального ланцюга та матриксні ензими. Роль мітохондріального NO в індукції /захисті від мітохондріальної дисфункції; мітохондріальна NO-синтаза та гіпоксичне прекодиціювання кардіоміоцитів. Оксид азоту та супероксид-аніон, цитотоксична роль пероксинітриту, його взаємодія із мітохондріями, захист від пероксинітриту. Значення оксиду азоту в регуляції функціонування АТР-чутливих K⁺-каналів мітохондрій та пори перехідної провідності.

Тема 5. Патогенез окремих захворювань людини у зв'язку із порушенням обміну NO. Оксид азоту і апоптоз.

Гіпоксія та NO в механізмах пухлинного ангіогенезу. Роль NO і ендотеліальної дисфункції в атерогенезі. Значення руйнівної дії надлишкової продукції оксиду азоту в механізмах деструкції β-клітин підшлункової залози при інсулінозалежному діабеті. Зниження активності ендотеліальної NO-синтази і біодоступності NO – важлива ланка патогенезу діабету II типу.

Значення пероксинітриту у прояві нейротоксичної дії β-амілоїдного пептиду при хворобі Альцгеймера. Запальні процеси і функціонування системи NO. Цитокіни та оксид азоту за бронхіальної астми. Подвійна роль NO при паркінсонізмі.

Застосування донорів NO та L-аргініну в клінічній практиці: терапія інфаркту та інсульту, лікування гіпертонії та ішемічної хвороби серця, атеросклерозу. Використання селективних інгібіторів індукційної NO-синтази для лікування запальних процесів та у випадку застосування хіміотерапевтичних засобів.

Про- та антиапоптичні ефекти оксиду азоту. Значення NO в регуляції клітинного циклу.

Змістовий модуль 3. «Біохімічна характеристика активних форм кисню та їх функціональна роль в клітинах. Редокс-регуляція активності генів».

Тема 6. Особливості метаболізму та функціональна роль активних форм кисню.

Фізико-хімічні властивості активних форм кисню, які обумовлюють біохімічну активність. Механізми і регуляція утворення активних форм кисню: структура і особливості регуляції NAD(P)H-оксидазного комплексу в фагоцитуючих та нефагоцитуючих клітинах, значення мітохондрій в генерації активних форм кисню клітиною, роль ксантиноксидази за умов гіпоксії; будова і функціональна активність моноаміноксидаз, оксидази L-амінокислот, мієлопероксидази, інших оксидаз. Еволюційні аспекти утворення активних форм кисню, зв'язок їхнього метаболізму із Ca²⁺-сигналізацією.

Біохімічні і фізіологічні ефекти активних форм кисню. Пероксид водню як сигнальна молекула. Зміни внутрішньоклітинної концентрації H₂O₂ за ліганд-рецепторної стимуляції, локалізація утворення. Специфічні мішені дії пероксиду водню в клітині.

Значення активних форм кисню в тирозин- та MAP-кіназних сигнальних каскадах. Редокс-сенсори клітини, редокс-чутливі гени.

H₂O₂ як фактор гіперполяризації плазматичної мембрани; O₂-сенсори легень і кровоносних судин.

4. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин											
	денна форма						Заочна форма					
	усього	у тому числі					усього	у тому числі				
		л	п	лаб	інд	с.р.		л	п	лаб	інд	с.р.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Модуль 1												
Змістовий модуль 1. Особливості та регуляція метаболізму окислів азоту в організмі ссавців. Функціональне значення NO												
Тема 1. Загальні уявлення про роль активних форм азоту і кисню	5	3	0	0	0	2	5	3	0	0	0	2
Тема 2. NO-синтазна реакція в тканинах ссавців. Регуляція синтезу та активності NO-синтаз	5	3	0	0	0	2	5	3	0	0	0	2
Тема 3. Функціональна роль NO в клітинах і тканинах. Синтез NO в умовах дефіциту кисню	4	2	0	0	0	2	4	2	0	0	0	2
Разом за змістовим модулем 1	14	8	0	0	0	6	14	8	0	0	0	6

Змістовий модуль 2. Оксид азоту в мітохондріях та прокариотичних організмах. Патогенез окремих захворювань і їх терапія у зв'язку із порушенням обміну NO.												
Оксид азоту як регулятор клітинного циклу												
Тема 4. NO-синтаза у прокариотів. Мітохондрії та оксид азоту	4	2	0	0	0	2	4	2	0	0	0	2
Тема 5. Патогенез окремих захворювань людини у зв'язку із порушенням обміну NO. Оксид азоту і апоптоз	5	2	0	0	0	3	5	2	0	0	0	3
Разом за змістовим модулем 2	9	4	0	0	0	5	9	4	0	0	0	5
Змістовий модуль 3. Біохімічна характеристика активних форм кисню та їх функціональна роль в клітинах. Редокс-регуляція активності генів												
Тема 6. Особливості метаболізму та функціональна роль активних форм кисню	6	3	0	0	0	3	6	3	0	0	0	3
Консультація	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Разом за змістовим модулем 3	7	3	0	0	0	3	7	3	0	0	0	3
Усього годин	30	15	0	0	0	14	30	15	0	0	0	14

5. Самостійна робота

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Цикл азоту в біосфері (кругообіг азоту в природі) та цикл оксиду азоту в організмі ссавців.	5
2	Системи, які контролюють рівень активних форм кисню в клітинах та захищають від окисного стресу.	5
3	Негативні аспекти надлишкової продукції активних форм кисню для організму.	4
	Разом	14

6. Методи навчання

Лекції та підсумкові заняття. Використання дистанційного навчання – з залученням аспірантів до освітніх ресурсів та міжнародновизначених курсів.

7. Методи контролю

Питання до підсумкового контролю:

1. Загальна характеристика окиду азоту. Фізико-хімічні властивості.
2. Цикл оксиду азоту в організмі ссавців та цикл азоту в біосфері.
3. Біосинтез оксиду азоту за присутності O₂. Класифікація та загальна характеристика NO-синтаз.
4. Синтез NO в умовах дефіциту кисню.
5. Структура та каталітична активність NO-синтаз.
6. Оксид азоту і мітохондрії. Співвідношення між NO та •O₂- в клітині.
7. Субклітинна локалізація NO-синтаз.
8. Значення NO в патогенезі окремих захворювань.
9. Регуляція синтезу та активності NO-синтаз.
10. Фізіологічні ефекти оксиду азоту.
11. Регуляція експресії ендотеліальної та індукцибельної NO-синтаз.
12. Значення cGMP та протеїнкінази G в реалізації біохімічних ефектів NO.
13. Роль посттрансляційних ковалентних модифікацій для функціонування ендотеліальної NO-синтази.
14. Біохімічні ефекти оксиду азоту. Будова та механізми активації розчинної гуанілатциклази.
15. Значення кавеол для функціонування ендотеліальної NO-синтази.
16. Закономірності транспорту NO в тканинах. Роль нітрозотіолів та динітрозильних комплексів негемового заліза. Буфери NO.
17. Механізми зворотнього зв'язку при функціонуванні NO-синтаз. Шляхи зниження рівня NO.
18. Група непрямих методів визначення оксиду азоту в біологічних системах.
19. Група прямих методів визначення оксиду азоту в біологічних системах.
20. Біосинтез NO не пов'язаний із функціонуванням NO-синтаз. Цикл оксиду азоту; нітритредуктазна активність гем-вмісних протеїнів.
21. Кінетичні особливості NO-синтаз. Структура та механізми дії інгібіторів. Донори NO.
22. Фізико-хімічні властивості активних форм кисню, які лежать в основі проявів біологічної активності.
23. Субстрати та роль JNK. Її регуляція активними формами кисню.
24. Механізми і регуляція утворення активних форм кисню в клітині. Коротка характеристика NAD(P)H-оксидаз, ксантинооксидази, ізоформ супероксиддисмутази.
25. Пероксид водню і робота O₂-сенсора легень і кровоносних судин.
26. Методи визначення активних форм кисню в біосистемах.
27. Структура, каталітична активність і функції моноаміноксидаз, оксидази L-амінокислот, мілопероксидази.

28. Еволюційні аспекти Ca^{2+} -залежного утворення активних форм кисню. Біохімічні закономірності дихального вибуху.
29. MAP-кінази і окремі приклади їх активації пероксидом водню.
30. Пероксидази. Пероксиредоксини і їхнє можливе значення для сигнальної функції пероксиду водню в клітині.
31. Структура і функціональна активність немітохондріальної супероксиддисмутази.
32. Трансдукція сигналу через рецепторні тирозинові кінази. Роль пероксиду водню в цих процесах.
33. Біохімічне значення глутатіон-S-трансферази.
34. Структура, властивості та ізоформи глутатіонпероксидази.
35. Характеристика ізоформ супероксиддисмутази.
36. Будова і властивості пероксиредоксинів. Їхнє значення в сигнальних і регуляторних ефектах пероксиду водню.
37. Значення та особливості будови каталази.
38. Структура, регуляція і функціональна активність NAD(P)H-оксидази в фагоцитуючих і нефагоцитуючих клітинах.
39. Коротка характеристика основних біохімічних і фізіологічних ефектів активних форм кисню.
40. Значення мікосом в метаболізмі ксенобіотиків і спряжена з ними генерація активних форми кисню.
41. Проапоптичні ефекти оксиду азоту.
42. Загальна характеристика і основні шляхи протікання апоптозу. Значення активних форм кисню і оксиду азоту.
43. Газотранспортна функція крові і оксид азоту. Транспортна і депонуюча функції гемоглобіну щодо NO.
44. Антиапоптичні ефекти оксиду азоту.
45. Синтез та можлива роль NO в серці.
46. Активні форми кисню як промотори канцерогенезу.
47. Роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в атерогенезі.
48. Оксид азоту, активні форми кисню і патогенез діабету I та II типів.
49. Оксидативний/нітрозативний стрес як можлива причина нейродегенеративних процесів при хворобі Альцгеймера.
50. Редокс-сенсори мікроорганізмів.
51. Активні форми азоту і кисню в патогенезі хвороби Паркінсона.
52. Значення активних форм азоту і кисню в рослинах.
53. Вільнорадикальні механізми старіння.
54. Сучасні уявлення про киснево-перекисний механізм старіння. Роль мітохондрій.

8. Розподіл балів, які отримують студенти

Поточне тестування та самостійна робота						Сума 100
Змістовий модуль 1			Змістовий модуль 2		Змістовий модуль 3	
T1	T2	T3	T6	T7	T6	
15	15	15	20	20	15	

T1, T2 ... T12 – теми змістових модулів.

Шкала оцінювання: національна та ECTS

Сума балів за всі види навчальної діяльності	Оцінка ECTS	Оцінка за національною шкалою	
		для екзамену, курсового проєкту (роботи), практики	для заліку
90 – 100	A	відмінно	зараховано
82-89	B	добре	
74-81	C		
64-73	D	задовільно	
60-63	E		
35-59	FX	незадовільно з можливістю повторного складання	не зараховано з можливістю повторного складання
0-34	F	незадовільно з обов'язковим повторним вивченням дисципліни	не зараховано з обов'язковим повторним вивченням дисципліни

Контроль здійснюється за модульно-рейтинговою системою.

У змістовий модуль 1 (ЗМ1) входять теми 1-3, у змістовий модуль 2 (ЗМ2) – теми 4-5, у змістовий модуль 3 (ЗМ3) – тема 6. Обов'язковим для успішного складання заліку є отримання 60 балів (критичний мінімум).

Завершується дисципліна **заліком**.

9. Компетентності, яких аспірант набуває в процесі вивчення дисципліни

Інтегральна компетентність	Здатність розв'язувати комплексні завдання в галузі біології у процесі проведення дослідницько-інноваційної діяльності, що передбачає переосмислення наявних та створення нових цілісних знань, оволодіння методологією наукової та науково-педагогічної діяльності, проведення самостійного наукового дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення і інтегруються у світовий науковий простір через публікації.
Загальні компетентності	ЗК01. База знань. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності. ЗК03. Керування проєктами. Здатність розробляти та управляти науковими проєктами.

	ЗК05. Критичність. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.
Спеціальні предметні компетентності (СК) (фахові,	СК05. Наукове мислення. Здатність виявляти, формулювати та вирішувати проблеми дослідницького характеру в галузі біології, оцінювати та забезпечувати якість досліджень, які проводять. СК06. Ініціативність. Здатність ініціювати, розробляти і реалізовувати комплексні інноваційні проекти в біології та дотичні до неї міждисциплінарні проекти. СК07. Етичність. Здатність дотримуватись етики досліджень, а також правил академічної доброчесності в наукових дослідженнях та науково-педагогічній діяльності. СК08. Систематичність. Здатність сформулювати системний науковий світогляд та загальнокультурний кругозір.

10. Програмні результати навчання

РН01. Мати концептуальні та методологічні знання з біології і на межі предметних галузей, а також дослідницькі навички, достатні для проведення наукових і прикладних досліджень на рівні світових досягнень з відповідного напрямку, отримання нових знань та/або здійснення інновацій.

РН02. Критичний аналіз, оцінка і синтез нових та складних ідей.

РН05. Знати праці провідних зарубіжних вчених, наукові школи та фундаментальні праці у галузі дослідження, формулювати мету власного наукового дослідження.

РН08. Планувати і виконувати експериментальні та/або теоретичні дослідження з біології та дотичних міждисциплінарних напрямів з використанням сучасного інструментарію, критично аналізувати результати власних досліджень і результати інших дослідників у контексті всього комплексу сучасних знань щодо досліджуваної проблеми.

РН11. Розробляти та реалізовувати наукові та/або інноваційні проекти, які дають можливість переосмислити наявне та створити нове цілісне знання та/або професійну практику і розв'язувати важливі теоретичні та практичні проблеми біології з дотриманням норм академічної етики і врахуванням соціальних, економічних, екологічних та правових аспектів.

11. Рекомендована література

Базова:

1. Бурлака А.П., Сидорик Є.П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі. - К.: Наукова думка, 2006. – 227 с.
2. Проскуряков С.Я., Коноплянников А.Г., Иванников А.И. Биология окиси азота // Усп. совр. биол. – 1999. – т. 119, № 4. – С. 380-395.
3. Gertz I. Lichtenstein. Nitroxides. Springer Series in Materials Science, Vol 292. Springer Nature Switzerland AG 2020. doi.org/10.1007/978-3-030-34822-9
4. Oxidative Stress. Eustress and Distress. Helmut Sies (Ed.) Elsevier , Academic Press. 2020. Danylovyh H.V., Danylovyh Yu.V. Biochemical and molecular-physiological aspects of the nitric oxide action in the utera. Ukr. Biochem. J. 2021,

5. Данилович Ю.В., Данилович Г.В. Активні форми азоту і кисню в біохімічних процесах транспорту іонів кальцію та поляризації субклітинних структур гладенького м'язу / Ю.В. Данилович, Г.В. Данилович. - К.: Наук. думка. – 2019, 238 с.
6. Wu R., Li S., Hudlikar R. et al. Redox signaling, mitochondrial metabolism, epigenetics and redox active phytochemicals. *Free Radic Biol Med.* 2022, V. 179. P. 328-336. doi: 10.1016/j.freeradbiomed. 2020.12.007.
7. Maria Clara Franco, Maria C. Carreras, Luciana Hannibal. Molecular Basis of Redox Signaling. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019. doi: 10.1155/2019/6414975
8. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология: учебное пособие для студентов медицинских вузов. – М.: МИА, 2007. – 536 с.
9. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Курилова Л.С. Механизмы внутриклеточной сигнализации. – С.-Петербург: изд-во С.-Петер. госунивер., 2003. – 208 с.
10. Helmreich E.J.M. The biochemistry of cell signalling. – Oxford Univer. press, 2002. – 358 p.
11. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота // *Усп. совр. биол.* – 2002. – т. 122, № 3. – С. 249-258.

Допоміжна:

1. Levine A.B., Punihale D., Levine T.B. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical application // *Cardiology.* – 2012. – V. 122. – P. 55-68.
2. Palm F., Onozata M.L., Luo Z., Wilcox C.S. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems // *Am. J. Physiol.* – 2007. – V. 293. – P. H3227-H3245.
3. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling and targets for drug development // *Front. Biosci.* – 2009. – V. 14. – P. 1-18.
4. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // *Биохимия.* – 2002. – т. 67, вып. 3. – С. 353-376.
5. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота // *Усп. совр. биол.* – 2002. – т. 122, № 3. – С. 249-258.
6. Matoba T., Shimokawa H. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans // *J. Pharmacol. Sci.* – 2003. – V. 92. – P. 1-6.
7. Beckman J.S., Koppenol W.H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly // *Am. J. Physiol.* – 1996. – V. 271. – P. C1424-C1437.
8. Сорокин Д.Ю. Нитрификация в тканях млекопитающих // *Усп. совр. биол.* – 1991. – т. 111, вып. 2. – С. 201-206.
9. Горен А.К.Ф., Майер Б. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота // *Биохимия.* – 1998. – т. 63, вып. 7. – С. 870-880.