

DOI 10.31718/2077-1096.22.2.101

УДК 378:616-092:616-002

Акімов О.Є.

МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИКЛАДАННЯ ПРИНЦИПІВ ТРАНСКРИПЦІЙНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ЗАПАЛЕННЯ ЯК ТИПОВОГО ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ НА КАФЕДРІ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

Полтавський державний медичний університет

Запалення – це типовий патологічний процес, який розвивається внаслідок ушкодження спрямований на усунення ушкоджуючого агента та на відновлення цілісності організму. Здобувачі освіти II (магістерського) рівня вперше стикаються із поняттям «запалення» на кафедрі патофізіології під час вивчення I модуля «Загальна патофізіологія». У базових підручниках із дисципліни «Патофізіологія» вичерпно наведена інформація стосовно запалення, як типового патологічного процесу, наведені загально прийняті стадії цього процесу, проте наведено обмежену кількість даних щодо участі специфічних транскрипційних факторів у регуляції запалення. Це створює певні труднощі для здобувачів освіти при вивченні додаткової літератури та засвоєнні лекційного матеріалу. Розуміння механізмів транскрипційної регуляції запалення допоможе здобувачам освіти правильно діагностувати стадії цього процесу та планувати раціональне втручання в його перебіг. Це підвищить якість медичної освіти та, в віддаленій перспективі, якість медичних послуг. Метою даної роботи є розробка методичного підходу до викладання принципів транскрипційної регуляції запалення на кафедрі патофізіології. Шляхом аналізу літературних джерел показана певна антагоністичність між NF-κB та Nrf-2 на етапі альтерації. Переважання Nrf-2 зменшить інтенсивність вторинної альтерації, у той час, як переважання NF-κB її збільшить. На етапі ексудації в регуляцію запалення додається ще один важливий транскрипційний фактор – AP-1. Його роль заложить від стимуляції клітин тими чи іншими регуляторними агентами. Для забезпечення оптимальних умов для відновлення ушкодженої ділянки, має бути зменшена активація NF-κB, збільшена активація Nrf-2 та AP-1 має бути активований через р38. Методичний підхід до викладання принципів транскрипційної регуляції запалення на кафедрі патофізіології має включати: наголос на важливості специфічних транскрипційних факторів у регуляції клітинних процесів; схематично-обґрунтований взаємозв'язок та функціональний антагонізм транскрипційних факторів NF-κB та Nrf-2 на етапі альтерації; дискусію щодо неоднозначної ролі транскрипційного фактора AP-1 в підтриманні та припиненні ексудації; докази необхідності переважання активації Nrf-2 та AP-1 для повноцінного відновлення ушкодженої тканини під час проліферації.

Ключові слова: запалення, патофізіологія, викладання, здобувачі освіти, транскрипційні фактори

Вступ

Запалення як типовий патологічний процес можна розглядати як еволюційно сформовану реакцію організму (чи певної тканини або органу) на ушкодження, яка спрямована на усунення ушкоджуючого агента (флогогенного агента, тобто такого, що здатен викликати запалення) та на відновлення цілісності організму. Здобувачі освіти II (магістерського) рівня вперше стикаються із поняттям «запалення» на кафедрі патофізіології під час вивчення I модуля «Загальна патофізіологія» у 5 семестрі (для здобувачів освіти за спеціальністю 222 «Медицина») та у 4 семестрі (для здобувачів освіти за спеціальністю 221 «Стоматологія»). У базових підручниках із дисципліни «Патофізіологія» вичерпно наведена інформація стосовно запалення, як типового патологічного процесу, наведені загально прийняті стадії цього процесу, проте наведено обмежену кількість даних щодо участі специфічних транскрипційних факторів у регуляції запалення [1, 2]. Це створює певні труднощі для здобувачів освіти при вивченні додаткової літератури та засвоєнні лекційного матеріалу. Окрім цього формуються уявлення про певну «сталість, статичність» запалення, як типового патологічного процесу, хоча він є динамічним і, в залежності від активації або інгібіції певних специфічних

транскрипційних факторів, може змінювати не тільки тривалість окремих своїх стадій, але й свій напрямок (запалення може почати сприяти розмноженню ушкоджуючого агента, або перешкоджати відновленню тканини). Розуміння механізмів транскрипційної регуляції запалення допоможе здобувачам освіти правильно діагностувати стадії цього процесу та планувати раціональне втручання в його перебіг. Це підвищить якість медичної освіти та, в віддаленій перспективі, якість медичних послуг.

Метою даної роботи є розробка методичного підходу до викладання принципів транскрипційної регуляції запалення на кафедрі патофізіології.

Основна частина

В запаленні прийнято виділяти три стадії: альтерація, ексудація та проліферація. Ці три класичні стадії можуть як переходити одна в одну, так і переважати в певних випадках, що дає змогу поділяти запалення на альтеративне, ексудативне та проліферативне, в залежності від переважаючої стадії. Кожна із цих стадій та перехід від однієї стадії до іншої регулюються певними транскрипційними факторами.

Транскрипційні фактори здійснюють свій вплив на клітину шляхом транслокації певних білкових молекул до ядра клітини, де відбувається

приєднання цього білка до специфічної ділянки ДНК. Після цього починається транскрипція певного пакету (групи) генів.

Транскрипційна регуляція альтерації. Альтеративна стадія запалення охоплює первинне (внаслідок впливу флогогенного фактора) та вторинне (внаслідок реакції тканини на дію флогогенного фактора) ушкодження органу або тканини. Первинне ушкодження зазвичай не опосередковується транскрипційними факторами і являє собою прямий руйнівний вплив на клітини організму, наприклад:

1. Руйнування клітин металом внаслідок ножового поранення. Вплив високих та низьких температур.

2. Дія сильних кислот та лугів може безпосередньо руйнувати клітинну стінку або її білкові компоненти.

3. Фактори інвазії бактерій (протеолітичні ферменти) також руйнують зв'язки між клітинами.

Вторинна альтерація вже вимагає функціональної перебудови клітинного апарату та регулюється певними транскрипційними факторами. Біологічна доцільність такого явища як вторинна альтерація полягає у двох важливих цілях цього етапу: по-перше – спроба організму якнайшвидше знищити флогогенний агент (особливо якщо це бактерії); по-друге – перевірка клітин, які знаходяться безпосередньо в вогнищі ушкодження (місці інвазії, раньовому каналі), на «оборотність їх ушкодження».

Першими транскрипційними факторами, які активуються в стадію альтерації є ядерний фактор підсилювач легких ланцюгів активованих В-клітин каппа (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB) та ядерний фактор 2 споріднений з еритроїдним фактором 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf-2). Враховуючи той факт, що основним механізмом клітинного ушкодження є активація оксидативно-нітрозативного руйнування білкових та ліпідних структур, ці два фактора контролюються експресією антиоксидантних генів та продукцію активних форм кисню (АФК) та азоту (АФА).

Активація NF-kB в альтеративну стадію опосередковується впливом бактеріальних ліпополісахаридів, які являють собою патоген-асоційовані молекулярні комплекси (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), на Toll-подібний рецептор-4 (TLR-4) [3]. Варто зазначити, що TLR-4 може реагувати не лише з ліпополісахаридами, як представниками PAMPs, але й може реагувати з молекулярними комплексами асоційованими з небезпекою (damage-associated molecular patterns, DAMPs), якими можуть бути нитки ДНК, компоненти клітинної мембрани загиблих клітин, та, в окремих випадках, жирні кислоти [4]. Також для DAMPs на мембрані клітин є окремі рецептори, що здатні розпізнавати певні молекулярні послідовності (pattern recognition receptors) [5].

Після активації NF-kB в стадію альтерації різ-

ко зростає продукція АФК від НАДФН-оксидази-2, особливо в тканинних фагоцитах та епітеліальних клітинах, що певною мірою сприяє знешкодженню флогогенного агента, проте несе в собі загрозу додаткового ушкодження власних клітин організму [6]. Також TLR-4-залежна активація NF-kB супроводжується збільшенням експресії таких цитокінів, як фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [7]. Збільшена продукція TNF- α може викликати апоптоз власних клітин організму, але лише у випадку їх надмірного ушкодження (перевірка на «оборотність ушкодження»).

Транскрипційний фактор Nrf-2 контролює експресію більшості антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази, каталази, ферментів глутатионового циклу, гемоксидази-1, тощо. Активація Nrf-2 відбувається внаслідок збільшення внутрішньоклітинної продукції АФК та реалізується шляхом взаємодії Nrf-2 з антиоксидантним респонсивним елементом (antioxidant responsive element, ARE) на ДНК [8]. Таким чином активація Nrf-2 спрямована на збереження цілісності клітин та обмеження вторинної альтерації.

Враховуючи певну антагоністичність між NF-kB та Nrf-2 на даному етапі запалення можна припустити, що інтенсивність вторинної альтерації буде залежати від переважання активації одного із цих факторів. Переважання Nrf-2 зменшить інтенсивність вторинної альтерації, у той час, як переважання NF-kB її збільшить.

Транскрипційна регуляція ексудації. Внаслідок активації NF-kB у вогнищі запалення на етапі альтерації клітини продукують велику кількість таких цитокінів як: TNF- α , ІЛ-1 та ІЛ-6. Інтерлейкіни є потужними хемоатрактантами для лейкоцитів, що обумовлює початок їх міграції у вогнище запалення [9]. Окрім цього збільшена продукція активних форм кисню внаслідок надмірної активації NF-kB призводить до АФК-залежної активації такого транскрипційного фактора, як активаторний протеїн 1 (AP-1) [10]. AP-1 з одного боку посилює продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-6, тощо), а з іншого активує транскрипцію протизапальних цитокінів, таких, як інтерлейкін 10 (ІЛ-10), що залежить від шляху його активації. При активації AP-1 через TLR-4/NF-kB/АФК він активує експресію прозапальних цитокінів. При активації AP-1 через мітоген-активовану протеїназу р38 він активує експресію протизапальних цитокінів (ІЛ-10) та може стимулювати активацію Nrf-2 [11]. Активація р38 внаслідок впливу мітогенних сигналів призводить до проліферації клітин та їх диференціації [12]. Проте при активованому через TLR-4 транскрипційному фактору NF-kB на етапі ексудації активація проліферативних каскадів через р38/AP-1 заблокована, що певною мірою є захисним механізмом від пухлинних перетворень, які можуть виникнути внаслідок поділу клітини за умов надмірної продукції АФК у оточуючій тканині.

Отже на етапі ексудації в регуляцію запален-

ня додається ще один важливий транскрипційний фактор – AP-1. Його роль залежить від стимуляції клітин тими чи іншими регуляторними агентами. При стимуляції клітин DAMPs, PAMPs або TNF- α транскрипційний фактор AP-1 посилює продукцію прозапальних цитокінів, що була ініційована NF- κ B, і буде виступати в ролі підтримувача ексудації. За умов зменшення впливу DAMPs та PAMPs, а також зростанні концентрації факторів росту транскрипційний фактор AP-1 збільшить продукцію протизапальних цитокінів та посилює активацію Nrf-2.

Транскрипційна регуляція проліферації. Проліферація, як стадія запалення, контролюється специфічними тканинними факторами росту (фактор росту ендотелію, фактор росту фібробластів, фактор росту епітелію, тощо), які активують мітоген-активовані кінази в клітинах мішенях. Як вже зазначалося вище, за відсутності NF- κ B-опосередкованого блокування транскрипційної вісі p38/AP-1 саме ці транскрипційні фактори сприяють переходу клітин у мітоз [13, 14]. Nrf-2 також сприяє активізації мітозу шляхом попередження оксидативно-нітрозативного ушкодження ДНК [15].

Отже на етапі проліферації, для забезпечення оптимальних умов для відновлення ушкодженої ділянки, має бути зменшена активація NF- κ B, збільшена активація Nrf-2 та AP-1 має бути активований через p38.

Висновки

У підсумку слід зазначити, що для формування у здобувача освіти уявлення щодо принципів транскрипційної регуляції запалення як типового патологічного процесу необхідно взяти наступних заходів:

1. При розгляді теми «Запалення» необхідно, спираючись на матеріали попередніх тем з патології, матеріали попередніх дисциплін: «Медична біологія», «Біологічна хімія» та «Фізіологія», наголосити на важливості специфічних транскрипційних факторів у регуляції клітинних процесів.

2. Схематично показати взаємозв'язок та функціональний антагонізм транскрипційних факторів NF- κ B та Nrf-2 на етапі альтерації

3. Розкрити підчас дискусії з академічною групою неоднозначну роль транскрипційного фактора AP-1 в підтриманні та припиненні ексудації.

4. Підкреслити роль та переважання активації Nrf-2 та AP-1 для повноцінного відновлення ушкодженої тканини підчас проліферації.

Література

1. Zaiko MN, Byts YuV, Kryshal MV, editors. Patofiziologiya [Pathophysiology]. Kyiv, VSV «Medicina»; 2017. 736 p. (Ukrainian)
2. Ataman OV, editor. Patofiziologiya T.1. Zahalna patolohiya [Pathophysiology Vol.1. General pathology]. Vinnytsia, Nova Knyha; 2018. 592 p. (Ukrainian)
3. Zhao D, Zhang X, Feng Y et al. Taurine Alleviates LPS-Induced Acute Lung Injury by Suppressing TLR-4/NF- κ B Pathway. *Adv Exp Med Biol.* 2022; 1370: 63-72.
4. Lévêque M, Simonin-Le Jeune K, Jouneau S. et al. Soluble CD14 acts as a DAMP in human macrophages: origin and involvement in inflammatory cytokine/chemokine production. *FASEB J.* 2017; 31(5): 1891-1902.
5. Galli G, Vacher P, Ryffel B. et al. Fas/CD95 Signaling Pathway in Damage-Associated Molecular Pattern (DAMP)-Sensing Receptors. *Cells.* 2022; 11(9): 1438.
6. Sul OJ, Ra SW. Quercetin Prevents LPS-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Modulating NOX2/ROS/NF- κ B in Lung Epithelial Cells. *Molecules.* 2021; 26(22): 6949.
7. Wang Y, Hu H, Yin J et al. TLR4 participates in sympathetic hyperactivity Post-MI in the PVN by regulating NF- κ B pathway and ROS production. *Redox Biol.* 2019; 24: 101186.
8. Kim GY, Jeong H, Yoon HY et al. Anti-inflammatory mechanisms of suppressors of cytokine signaling target ROS via NRF-2/thioredoxin induction and inflammasome activation in macrophages. *BMB Rep.* 2020; 53(12): 640-645.
9. Muhsin M, Ajendra J, Gentil K et al. IL-6 is required for protective immune responses against early filarial infection. *Int J Parasitol.* 2018; 48(12): 925-935.
10. Xie D, Zhao H, Lu J et al. High uric acid induces liver fat accumulation via ROS/JNK/AP-1 signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021; 320(6): E1032-E1043.
11. Choi HI, Kim HJ, Park JS et al. PGC-1 α attenuates hydrogen peroxide-induced apoptotic cell death by upregulating Nrf-2 via GSK3 β inactivation mediated by activated p38 in HK-2 Cells. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 4319.
12. Ma N, Teng X, Zheng Q et al. The regulatory mechanism of p38/MAPK in the chondrogenic differentiation from bone marrow mesenchymal stem cells. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14(1): 434.
13. Sabin KZ, Jiang P, Gearhart MD et al. AP-1cFos/JunB/miR-200a regulate the pro-regenerative glial cell response during axolotl spinal cord regeneration. *Commun Biol.* 2019; 2: 91.
14. Song Y, Wu H, Gao Y et al. Zinc Silicate/Nano-Hydroxyapatite/Collagen Scaffolds Promote Angiogenesis and Bone Regeneration via the p38 MAPK Pathway in Activated Monocytes. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020; 12(14): 16058-16075.
15. Kaminsky-Kolesnikov Y, Raubach E, Abu-Halaka D et al. Cholesterol Induces Nrf-2- and HIF-1 α -Dependent Hepatocyte Proliferation and Liver Regeneration to Ameliorate Bile Acid Toxicity in Mouse Models of NASH and Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 5393761.

Summary

METHODOLOGICAL APPROACH TO TEACHING THE PRINCIPLES OF TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF INFLAMMATION AS A TYPICAL PATHOLOGICAL PROCESS AT THE DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY

Akimov O.Ye.

Key words: inflammation, pathophysiology, teaching, students, transcription factors

Inflammation is a typical pathological process that develops as a result of an injury and aimed at eliminating the damaging agent and restoring the integrity of the body. Students of the II (Master) level first encounter the concept of "inflammation" at the Department of Pathophysiology when studying the module I "General Pathophysiology". Basic textbooks on the discipline "Pathophysiology" comprehensively provide information on inflammation as a typical pathological process and distinguish generally accepted stages of this process, though a limited amount of data on the participation of specific transcription factors in the regulation of inflammation is represented. This causes difficulty for medical students when studying additional literature and learning lecture material. Understanding the mechanisms of transcriptional regulation of inflammation will help students to correctly diagnose the stages of this process and thus plan rational intervention to manage it. This can contribute to the quality of medical education and, in the long term, the quality of medical services.

The purpose of this work is to develop a methodological approach to teaching the principles of transcriptional regulation of inflammation at the Department of Pathophysiology. The analysis of literature sources showed a certain antagonism between NF- κ B and Nrf-2 at the stage of alteration. The predominance of Nrf-2 will reduce the intensity of secondary alteration, while the predominance of NF- κ B will increase it. At the stage of exudation, another important transcription factor, namely AP-1, is added to the regulation of inflammation. Its role depends on the stimulation of cells by certain regulatory agents. To provide optimal conditions for repair of the damaged area, NF- κ B activation should be reduced, Nrf-2 activation should be increased, and AP-1 should be activated via p38. Methodological approach to teaching the principles of transcriptional regulation of inflammation at the department of pathophysiology should include: emphasis on the importance of specific transcription factors in the regulation of cellular processes; schematically justified relationship and functional antagonism of transcription factors NF- κ B and Nrf-2 at the stage of alteration; discussion regarding the ambiguous role of the transcription factor AP-1 in maintaining and stopping exudation; evidence of the need for the predominance of Nrf-2 and AP-1 activation for the full recovery of damaged tissue during proliferation.

DOI 10.31718/2077-1096.22.2.104

УДК 378.147:616.21

Безега М.І., Безшапочний С.Б., Зачепило С.В.

ОСНОВНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ ПІД ЧАС ВИВЧЕННЯ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

Полтавський державний медичний університет

На сьогодні підвищення якості професійної підготовки майбутніх лікарів відповідно до європейських стандартів є одним з провідних напрямків вищої медичної освіти в Україні. Проблеми формування професійної компетентності здобувачів вищої освіти знаходяться в зоні уваги багатьох навчальних дисциплін, зокрема і оториноларингології, яка є обов'язковою освітньою компонентою. В процесі вивчення навчальної дисципліни «Оториноларингологія» майбутні лікарі здобувають загальні та фахові компетентності, необхідні для їх успішної подальшої практичної діяльності. Тому метою статті було висвітлення основних аспектів формування професійних компетентностей майбутніх лікарів під час вивчення навчальної дисципліни «Оториноларингологія». Для реалізації компетентнісного підходу на кафедрі оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету підготовлено навчально-методичний комплекс для здобувачів вищої освіти зі спеціальності 222 «Медицина» та 221 «Стоматологія», постійно впроваджуються новітні технології викладу матеріалу, засвоєння знань, удосконалюються форми і методи навчального процесу, матеріально-технічна база кафедри. Створені передумови стимулюють пізнавальну і професійну мотивацію здобувачів вищої освіти, спонукають їх до активізації навчальної діяльності, сприяють підвищенню ефективності навчання, розвитку самостійності та відповідальності, що, в кінцевому результаті, забезпечує формування професійної компетентності майбутнього лікаря. Таким чином, під час вивчення навчальної дисципліни «Оториноларингологія» здійснюється професійна підготовка майбутніх висококваліфікованих та конкурентоспроможних фахівців для забезпечення їх власної професійної діяльності з високою якістю та продуктивністю.

Ключові слова: професійна компетентність, здобувач вищої освіти, фахова підготовка, оториноларингологія

Вступ

Євроінтеграція України в цілому та української медицини зокрема вимагає відповідності європейським стандартам якісного надання медичної допомоги та сучасної медичної освіти. Підвищення якості професійної підготовки майбутніх лікарів є одним з ключових завдань вищої школи і пріоритетним напрямом державної політики України в галузі медичної освіти. На теперішньому етапі розвитку суспільства професійна підготовка розглядається як процес формування особистості, що усвідомлює своє місце в соціумі і є здатною до успішного здійснення навчальної та подальшої професійної діяльності. В умовах сьогодення випускник медичного закладу вищої освіти повинен не лише мати знання та вміння володіти необхідними навичками, а й оператив-

но та ефективно діяти в складних, нестандартних ситуаціях, самостійно приймати рішення, творчо розвиватися і самовдосконалюватися, мати певні поведінкові та особистісні якості, які забезпечать йому конкурентоспроможність та успішну реалізацію в обраній професії [1]. Модернізація вищої медичної освіти та інтеграція її у європейський простір направлені на формування високого професійного рівня випускників та зумовлюють необхідність упровадження компетентнісного підходу в систему підготовки майбутнього лікаря.

Мета роботи

Висвітлити основні аспекти формування професійної компетентності майбутніх лікарів під час вивчення навчальної дисципліни «Оториноларингологія».