УДК 57. 044: 612. 018 [612. 363 + 612. 335]

Єна М. С. (м. Київ)

АПОПТОЗ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ НИЗХІДНОЇ ОБОДОВОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ СПОЛУКИ НА ТЛІ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ: ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ

У статті наведено результати особливостей регенерації і апоптозу епітелію слизової оболонки низхідної ободової кишки щурів на тлі виразкового коліту при дії Д1. Відомо, що розвиток запальних захворювань кишечника, зокрема виразкового коліту, супроводжується підвищенням вмісту окислення ліпідів і білків на фоні зниження функціонування антиоксидантної системи. Наслідком хронічної форми виразкового коліту часто є розвиток колоректального раку. Похідному піролу Д1 притаманні антипроліферативні і проапоптичні властивості щодо трансформованих клітин, вони мають протизапальні та протекторні властивості щодо органів травлення. Крім цього, апоптоз разом з проліферацією клітин відіграє важливу роль у процесі нормального клітинного відновлення та підтримку тканинного гомеостазу. У товстій кишці відзначається різна частота новоутворень у різних відділах. Це пов'язано з особливостями відновлення епітеліальних клітин цих відділів. Тому досліджували гістологічні препарати слизової оболонки низхідної ободової кишки, забарвлені гематоксиліном-еозином. Для оцінки активності процесів відновлення слизової оболонки товстої кишки враховували дані про мітотичну активність, так і дані про запрограмовану смерть (апоптоз). Було встановлено, що похідне піролу Д1 за умов індукованого коліту виявляє протизапальний та захисний ефект та сприяє відновлення морфо-функціонального стану слизової оболонки

низхідної ободової кишки, що свідчить про відносну безпечність даної сполуки для шлунково-кишкового тракту і про перспективність як потенційної протизапальної та протипухлинної сполуки, що можуть бути корисними для розробки діагностичних критеріїв у клінічній практиці.

Ключові слова: слизова оболонка, низхідна ободова кишка, похідне піролу Д-1, виразковий коліт, запалення, апоптоз, загибель клітини, пошкодження.

Maryna Yena. Apoptosis in the descending colon mucosa of rats under the action of an antumor compound on the background of ulcerative colitis: psychophysiological aspect.

The article presents the results of the regeneration and apoptosis of the epithelium of the descending colon mucosa of rats on the background of ulcerative colitis under the action of D1. It is known that the development of inflammatory bowel diseases, in particular ulcerative colitis, is accompanied by an increase in the oxidation of lipids and proteins against the background of reduced functioning of the antioxidant system. The consequence of the chronic form of ulcerative colitis is often the development of colorectal cancer. Derivative of pyrrole D1 has antiproliferative and proapoptotic properties against transformed cells, they have anti-inflammatory and protective properties on the digestive organs. In addition, apoptosis along with cell proliferation have an important role in the process of normal cell regeneration and maintenance of tissue homeostasis. In the colon, there is a different frequency of tumors in different departments. This is due to the peculiarities of the recovery of epithelial cells in these departments. Therefore, examined histological preparations of the descending colon mucosa, stained with hematoxylin-eosin. Data on mitotic activity and data on programmed death (apoptosis) were taken into account to assess the activity of the processes of recovery of the colon mucosa. It was found that

the pyrrole derivative D1 in induced colitis has anti-inflammatory and protective effect and helps to restore the morpho-functional state of the descending colon mucosa, which indicates the relative safety of this compound for the gastrointestinal tract and the prospect of potential anti-inflammatory and antitumor compounds. that may be useful for developing diagnostic criteria in clinical practice.

Key words: mucosa, descending colon, pyrrole derivative D-1, ulcerative colitis, inflammation, apoptosis, cell death, damage.

Вступ. Нормальне оновлення клітин в тканини дорослого організму забезпечується балансом між процесами проліферації і клітинної смерті. порушення молекулярних механізмів, що регулюють ці два процеси, призводить до розвитку патологічних змін в тканини. Пухлинний ріст може виникнути як внаслідок неконтрольованої проліферації, так і внаслідок уповільнення процесу клітинної смерті.

За останні 20-30 років величезне значення набула проблема раку товстої кишки. Відомо, що в останні роки частота раку прямої та ободової кишки у більшості економічно розвинених країн збільшується швидкими темпами. Рак цієї локалізації займає одне з провідних місць серед злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту і новоутворень усіх локалізацій у людини.

Збільшення частоти пухлин кишечника пов'язують з впливом урбанізації, зменшенням фізичного навантаження. Найважливішим фактором збільшення частоти розвитку захворювання товстої кишки більшість дослідників вважають зміну характеру харчування населення.

Встановлено, що основною особливістю харчування жителів розвинених країн є переважання в раціоні продуктів з великим вмістом тваринних жирів при малій кількості рослинної клітковини. В результаті в товсту

кишку надходить мала кількість хімуса, що знижує моторну активність кишки, а також з високим вмістом жовчних і жирних кислот, нейтральних жирів. Ці зміни хімічного складу кишкового вмісту, повільно просувається по кишечнику і тривало контактує зі слизовою оболонкою, крім безпосереднього подразненої дії, викликають і порушення мікробного пейзажу. З вказаними змінами в цілому пов'язують з почастішанням виникнення запальних захворювань і, головне, формотворчих процесів у товстій кишці [1].

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), до яких належить виразковий коліт (ВК), є однією із найбільш серйозних і не вирішених проблем сучасної гастроентерології. За важкістю перебігу та частотою ускладнень ЗЗК займають одне із провідних місць в структурі хвороб шлунково-кишкового тракту [2-4]. Етіологія даного захворювання достеменно невідома, серед причин називають спадковість, алергічні реакції, харчування, тощо [4, 5]. Для ВК характерні дистрофічні та атрофічні зміни слизової оболонки товстої кишки, що супроводжуються розладом секреторної і моторної функцій та порушенням травлення, а також позакишкові прояви (загальна інтоксикація, ураження печінки, суглобів, слизових оболонок та шкіри) [5].

Так як пухлинний ріст, як правило, супроводжується ознаками запалення у пухлинних вузлах та прилеглій умовно нормальній тканині [6-8], а тривале медикаментозне пригнічення запалення значно зменшує ризик розвитку новоутворень [8-10], то хронічний ВК вважають передраковим станом. Більш того, кількість випадків колоректального раку серед осіб, що страждають на ВК понад 10 років, зростає у 8 разів порівняно з середньопопуляційним значенням [2].

Однак, згідно з даних літератури, крім запальних захворювань кишечника, існує також причина виникнення пухлин шлунково-кишкового тракту -

дисбаланс між процесами проліферації, диференціювання і клітинної смертю [12]. Протягом багатьох років активно вивчалися процеси регуляції клітинної проліферації, а клітинна смерть довго залишалася без уваги.

Природньо, що відбувається смерть клітини була описана на морфологічному рівні понад ста років тому багатьма фізіологами, патологоанатомами, ембріології. Клітинну смерть описували без спеціальних термінів, або позначали іншими термінами - "каріолітичні тільця "," сфероцитоз "," зейоз "," тільця Каунсильмена ", "Зморщений некроз", "феномен зникнення" [13-14].

В даний час виділяють два основних типи клітинної загибелі: некроз і апоптоз. Процес некрозу починається з порушення цілісності клітинної мембрани через порушення іонної рівноваги, набряком саркоплазми, напупання мітохондрій і руйнуванням цитоплазматичних органел, в тому числі лізосом. Це призводить до виходу клітинного вмісту в міжклітинний простір і розвитку запальної реакції. На відміну від апоптозу некроз процес пасивний, не вимагає витрат енергії і обумовлений дією зовнішніх чинників апоптоз можуть індукувати ті ж фактори, що і некроз, проте сам механізм апоптозу опосередкований внутрішніми генетично запрограмованими факторами. Тому апоптоз відносять до генетично запрограмованої загибелі клітин, а некроз - до випадкової загибелі [1].

Вперше дали детальний опис послідовність ультраструктурних змін у вмираючої клітині

і позначили цей процес терміном «апоптоз» в 1972 році J.F.R. Кеггі співавтори. Термін «апоптоз» відбувається від двох грецьких слів: apo - приставка, що означає відподіл, видалення, розділення, і ptosis - падіння, опущення, спад. Однак дані про роль апоптозу при різних критичних станах з'явилися тільки в останні роки. На сучасному етапі розвитку науки апоптоз вважається критичним фактором щодо потенційних клітинних

відповідей [14-20], проте більш детальна картина залучених в апоптоз внутрішньоклітиних процесів ще не зовсім ясна. Більш того, багато незрозумілого залишається і щодо регуляторного механізму основного процесу «запрограмованої смерті» клітин. Доведено, що здатність клітини модулювати процеси, що призводять до життя або смерті має величезний терапевтичний потенціал [21, 22].

Перспективним досягненням для забезпечення клітинного відновлення, для лікування запальних захворювань кишечника та колоректального раку є таргетні інгібітори протеїнкіназ [23], до яких відноситься похідне піролу Д1, протипухлинні [24] і протизапальні [24, 25] властивості якого показані на моделях раку товстої кишки in vitro і in vivo. Тому дослідження впливу даної сполуки при виразковому коліті є актуальним.

На сьогодні для терапії ВК традиційно використовують протизапальні засоби, зокрема препарати на основі 5-аміносаліцилової кислоти, кортикостероїди, імунодепресанти. Проте всі вони мають низку недоліків, серед яких: порушення функцій органів травлення (нудота, блювота, діарея, виразка шлунку, гепатит, панкреатит), кровотворення (агранулоцитоз, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія), токсичне ураження нирок, пригнічення імунітету, розвиток гормональної залежності [26-28]. Тому пошук та створення високоефективних та безпечних протизапальних препаратів для забезпечення активності клітинного відновлення, для лікування виразкового коліту та длязапобігання злоякісним новоутворенням залишається важливим завданням сучасної прикладної та фундаментальної науки.

Останнім часом похідні піролу 5-аміно-4-(1,3-бензотіазол-2-іл)-1-(3-метоксифеніл)-1,2-дигідро-3Н-пірол-3-он (Д1), як інгібітори тирозинкіназ, розглядаються і як потенційні сполуки протипухлинної дії

за експериментального канцерогенезу товстої кишки [29-33]. Встановлено, що вказані сполуки є відносно безпечними для органів травлення, виділення та репродукції при хронічному введенні та сприяють зменшенню запалення, що супроводжує розвиток раку та оксидативного стресу [29-33] ефектів на слизову оболонку товстої кишки при виразковому коліті не проводилось, так само як і дослідження їх токсичності у порівнянні з класичними протипухлинними та протизапальними сполуками.

Таким чином, дослідження впливу похідних піролу на розвиток експериментального коліту є перспективним як з точки зору розширення уявлень про механізми дії вказаних сполук, так і з погляду їх застосування за умов передракових станів для попередження злоякісного переродження та відновлення клітин слизової оболонки товстої кишки.

Метою дослідження було вивчення оцінки активності процесів клітинного відновлення слизової оболонки низхідної ободової кишки щурів при дії похідного піролу Д1 за умов виразкового коліту.

Матеріали та методи. Виразковий коліт відтворювали 2-кратним ректальним введенням 1 мл 4 % розчину оцтової кислоти з інтервалом в 1 тиждень. Попередньо тваринам очищали товсту кишку шляхом ректального введення 2-3 мл фіз. розчину з наступним масажем нижньої частини черева для полегшення випорожнення за 10-15 хв до введення оцтової кислоти. Д1 у дозі 2,3 мг/кг вводили щоденно інтрагастрально, розчиненими у соняшниковій олії, що містить 15 % ДМСО (всього 0,1 мл). Перше введення сполук здійснювали через 2 години після першого введення оцтової кислоти. Контрольні тварини отримували відповідні розчинники. Щурів умертвляли через 1 добу після останнього введення речовин шляхом інгаляції з CO_2 та наступною цервікальною дислокацією.

Дослідження були проведені відповідно до загальноприйнятих біоетичних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами згідно з національними та міжнародними положеннями стосовно проведення експериментальних робіт («Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та наукових цілей» (Страсбург, 1986); «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом біоетики (Київ, 2001).

Для гістологічних досліджень брали сегменти прямої кишки, яку фіксували у 10% нейтральному сольовому формаліні, виготовляли парафінові зрізи та забарвлювали гематоксиліном-еозином за стандартною методикою [23]. Препарати аналізували на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопа Olympus BX41 (Olympus Europe GmbH, Японія).

Для гістологічних досліджень брали сегменти товстої кишки (низхідної ободової), які фіксували в 10% нейтральному сольовому формаліні, виготовляли парафінові зрізи і фарбували гематоксилін-еозином за стандартною методикою [34]. Препарати аналізували на світлооптичному рівні за допомогою мікроскопа Olympus BX41 (Olympus Europe GmbH, Японія), кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери Olympus C-5050 Zoom (Olympus Europe GmbH, Японія) і зазначеного мікроскопа. Морфометричні дослідження проводили за допомогою програми WCIF ImageJ. Вимірювали товщину слизової оболонки, глибину і ширину крипт, висоту колоноцитов, площу поперечного перерізу келихоподібних клітин і ядер колоноцитів. Підраховували відносну кількість біфуркаційних крипт, відносну кількість келихоподібних клітин і мітотичний індекс клітин в криптах.

Ступінь запального ураження сліпої кишки обчислювали як суму балів за мікро- і макро-пошкодженнями.

Для оцінки активності процесів відновлення слизової оболонки товстої кишки ми враховували як дані про мітотичну активність, так і дані про програмовану смерть (апоптоз).

Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали методами варіаційної статистики [4] за допомогою пакету програм SPSS 16.0: дані перевіряли на нормальність розподілу за допомогою Z-тесту Колмогорова-Смирнова, міжгрупові порівняння здійснювали методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням для апостеріорного множинних порівнянь F-критерію Фішера, а також за допомогою U-тесту Манна-Уїтні. Різниця між значеннями показників, порівнювалися, вважалася достовірною при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень. У контрольної групи щурів обох статей слизова оболонка товстої кишки має типову гістологічну будову, що характерна для даного виду піддослідних тварин, без ознак патологічних станів [36] (рис.1).

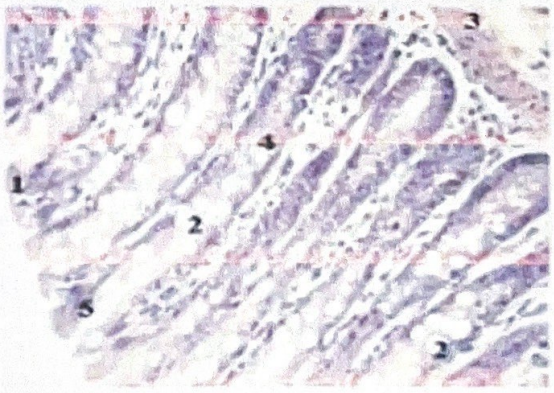


Рис. 1. Мікрофотографія зрізу низхідної ободової кишки контрольної групи (1. – епітеліальна

пластинка, 2. – келихоподібні клітини, 3. – м'язова пластинка слизової оболонки, 4. – крипти, 5. – колоноцити). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400.

При огляді тварин при виразковому коліті спостерігається скуйовджена шерсть тварин, «мокрий хвіст», неоформлені випорожнення, що є явними ознаками діареї. Крім цього у тварин при експериментальному коліті на макрорівні спостерігаються незначні тріщини та виразки низхідної ободової кишки (рис. 2). При аналізі ступеня пошкодження кишки за методикою [36] у самців відповідає 3,6 балів (табл. 1).

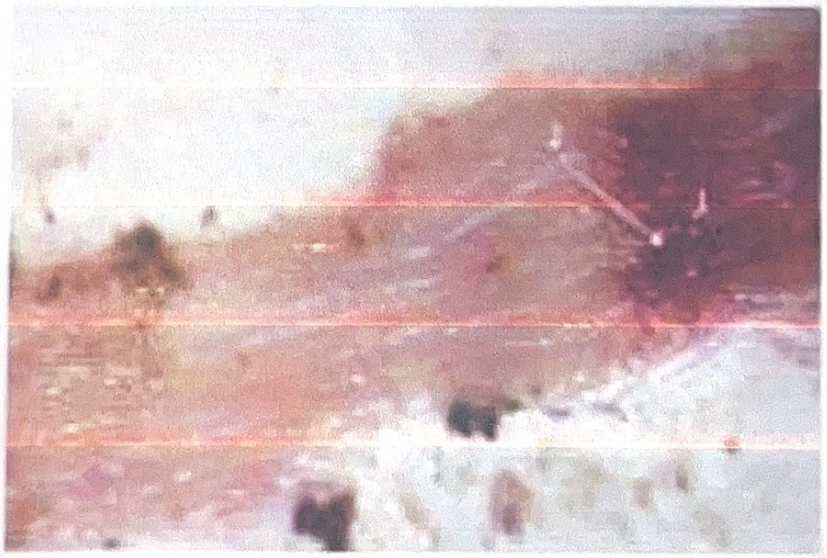


Рис. 2. Макрофографія товстої кишки щурів при виразковому коліті. 1 – тріщини у слизовій оболонці, 2 – дрібні виразки

Таблиця 1. Ступінь пошкодження кишки та інтенсивність запального процесу у низхідній ободовій кишці щурів за 10-бальною шкалою при дії похідних піролу Д1 за умов виразкового коліту

	Контроль	*Коліт*	*Д1*
	♂	♂	♂
Пошкодження кишки (на макрорівні)	0	3,6	0
Інтенсивність запалення (на мікрорівні)	0	6	3
Загальне пошкодження кишки	0	4,8	3

При гістологічному описі препаратів товстої кишки у щурів при виразковому коліті помітна дифузна десквамація поверхневого епітелію слизової оболонки, набряк, лімфо-інфільтрація власної пластинки, потовщення м'язового шару. А також, виражені зміни судинного русла – гіперемія, діапедезні крововиливи та кровостази, незначні крововиливи серозної оболонки (рис. 3) . Ступінь запального процесу відповідає 6 балам (табл. 1) за методикою [37]. Зміни морфометричних показників не спостерігається.



Рис. 3. Мікрофотографія зрізу низхідної ободової кишки щурів при виразковому коліті (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злущення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400.

Таким чином, морфологічні зміни свідчать про розвиток коліту.

При макроскопічному огляді препаратів групи, що отримували похідне піролу Д1 за умов коліту пошкоджень кишки у щурів не спостерігається , що оцінювали за методикою [36].

За умов дії похідного піролу Д1 при виразковому коліті у щурів-самців спостерігається дифузна десквамація поверхневого епітелію, дистрофія поверхневого епітелію. А також, виражені зміни у мікроциркуляторному руслі – гіперемія та еритростаз (рис. 4). Так, в середньому ступінь запального процесу відповідає 3 балам (табл. 1) за методикою [37]. У порівнянні з морфометричними показниками контрольної

групи вірогідно зростають: товщина слизової оболонки. Морфометричні зміни можуть свідчити про активацію захисних процесів.

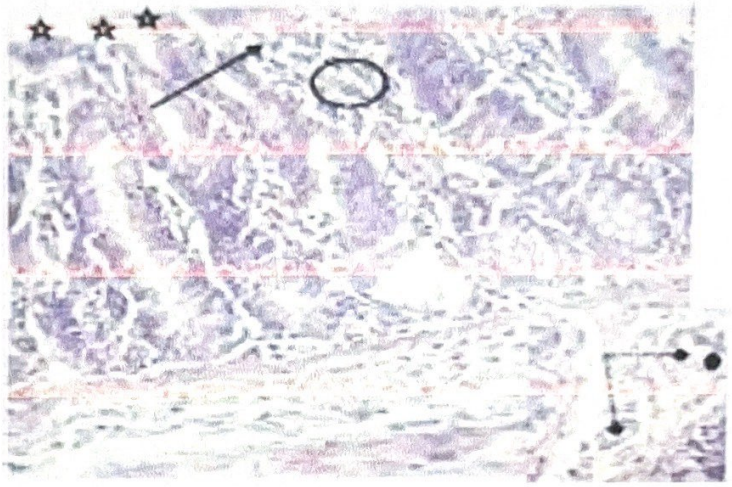


Рис. 4. Мікрофотографія зрізу низхідної ободової кишки щурів при дії похідного піролу Д1 на тлі виразкового коліту (стрілками вказано набряк, пунктирними стрілками розширення судин, трикутниками показані крововиливи, колами – скупчення лейкоцитів, зірочками – дифузне злущення поверхневого епітелію, прямокутником – розростання лімфоїдної тканини, чорними крапками – збільшене кровонаповнення судин). Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Х400.

Активність відновлення при дії похідного піролу Д1 за умов виразкового коліту у порівняні з контрольною групою у самців не відрізнялося від норми, однак у самок цей показник зростав. Мітотичний індекс порівняно з контрольною групою у самців помітно знижувався. Крім цього, у порівняні з контролем апоптичний індекс у тварин обох статей також знижувався, а середня кількість крипт у самців залишилась у межах норми.

Порівнюючи дію похідного піролу Д1 з групою коліт на макроскопічному рівні зникали незначні тріщини та виразки. На мікроскопічному рівні порівнюючи дію похідного піролу Д1 з групою коліт зникає у щурів набряк, лімфо-інфільтрація, потовщення м'язового, а також зміни з боку мікроциркуляторного русла – крововиливи слизової та серозної оболонки. Однак, зберігається дифузна десквамація епітелію, гіперемія та кровостази.

Активність відновлення при дії Д1 на тлі виразкового коліту у порівняні з групою коліт у самок має тенденцію до збільшення, однак у самців залишається у межах норми. Потрібно відмітити, що активність відновлення у самців у межах контролю за рахунок відсутності відхилень від контролю кількості клітин крипт та зменшенню як мітотичного індексу, так і апоптичного індексу, тоді як у групі коліту дані показники мали значний ріст. У самок ріст показника відновлення відбувається у більшій ступені за рахунок зменшення кількості анастомозів, чим збільшення мітотичної активності, тоді як у групі коліту ці дані так само спостерігаються у вигляді зменшення апоптичного індексу та зростання мітотичного індексу, однак всі дані відрізняються кількісним складом, що відрізняє їх від групи коліт.

Висновки. Таким чином, похідне піролу Д1 пригнічує запальний процес та сприяє відновленню морфо-функціонального стану слизової оболонки низхідної ободової кишки, а також зниження індексів апоптозу і мітозу, що має важливе значення у діагностиці як для оцінки розвитку запалень, так і для їх лікування. Дослідження похідного піролу Д1 є перспективною сполукою для створення протипухлинних засобів на їх основі, а також для попередження захворювань, таких як виразковий коліт.

Література

1. Глухов А. И. Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний / А. И. Глухов, Г. К. Грызунова, Л. И. Усай, Т. Л. Алейникова, Н. В. Черникова, А. Ю. Бурт // General Reanimatology. 2019. Vol. 15 (2). P. 79-98.

2. Воробьев Г. И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф. М.:Миклош, 2008. 400с.

3. Філіппов Ю. О. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997-2006 рр.) / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда // Гастроентерологія: міжвід.зб. Дн.: Журонд, 2008. Вип. 40. С. 3-10.

4. Kaser A. Inflammatory Bowel Disease / A. Kaser, S. Zeissig, R. Blumberg // Annu. Immunol. 2010. Vol. 28. P. 573-621.

5. Podolsky D. K. Inflammatory bowel disease / D. K. Podolsky // New Eng. J. Med. 2002. V. 347. № 6. P. 417-429.

6. Jain S. K. Inflammatory bowel disease and colon cancer: a review / S. K. Jain, M. A. Peppersorn // Dig. Dis. Sci. 1997. V. 15. P. 243-252.

7. Ullman T. A. Intestinal inflammation and cancer / T. A. Ullman, S. H. Itzkowitz // Gastroenterology. 2011. V. 140(6). P. 1807-1816.

8. Xie J. Cancer in inflammatory bowel disease / J. Xie, S. H. Itzkowitz // World J Gastroenterol. 2008. V. 14(3). P. 378–389.

9. Имянитов Е. Н. Общие представления о таргентной терапии / Е. Н. Имянитов // Практ. онкология. 2010. Т. 11. № 3. С. 123-130.

10. Tsai C. J. The molecular basis of targeting protein kinases in cancer therapeutics / C. J. Tsai, R. Nussinov // Seminars in Cancer Biology. 2013. V. 23. Is. 4. P. 235-242.

11. Романенко А.М. Апоптоз и рак / А. М. Романенко // Арх. пат. 1996. N3. С. 18-23.

12. Kerr J.F.R Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics / J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie, A.R. Currie // Brit. J. Cancer – 1972. Vol. 26. N4. P. 239-257.

13. Логинов А.С. Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин. М., 1985.
14. Shirokova A.V. Apoptosis. Signaling network and changes of cell ion and water balance. / A. V. Shirokova // Tsitologiya. 2007; 49 (5): 385–394.
15. Baker D. J. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. / D. J. Baker , T. Wijshake , T. Tchkonia , N. K. LeBrasseur , B. G. Childs , van de Sluis B., J. L. Kirkland, J. M.van Deursen // Nature. 2011; 479 (7372): 232–236.
16. Bedelbaeva K. Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. / K. Bedelbaeva, A. Snyder, D. Gourevitch, L. Clark , X. M. Zhang, J. Leferovich, J. M. Cheverud, P. Lieberman, E. Heber-Katz // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107 (13): 5845–5850.
17. Bucchieri F. Cigarette smoke causes matic donors. / F. Bucchieri, A. Marino Gammazza, A. Pitruzzella, A. Fucarino, F.Farina, P. Howarth, S. T. Holgate, G. Zummo, D. E. Davies // PLoS One. 2015; 10 (3): e0120510.
18. Dotto G.P. p21 (WAF1/Cip1): more than a break to the cell cycle?/ G. P. Dotto //Biochim. Biophys. Acta. 2000; 1471 (1): M43–M56.
19. Frisina R.D., Ding B., Zhu X., Walton J.P. Age-related hearing loss: prevention of threshold declines, cell loss and apoptosis in spiral ganglionneurons. Aging (Albany NY). 2016; 8 (9): 2081–2099. DOI:10.18632/aging.101045. PMID: 27667674
20. Wu G. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. / Wu G., Cai J., Han Y., Chen J., Huang Z.P., Chen C., Cai Y., Huang H., Yang Y., Liu Y., Xu Z., He D., Zhang X., Hu X., Pinello L., Zhong D., He F., Yuan G.C., Wang D.Z., Zeng C. // Circulation. 2014; 130 (17): 1452–1465.

21. Martí-Clúa J. Natural apoptosis in developing mice dopamine midbrain neurons and vermal Purkinje cells. / J. Martí-Clúa // Folia Neuropathol. 2016; 54 (2): 180–189.
22. Mayer M. Cell cycle regulation and apoptotic responses of the embryonic chick retina by ionizing radiation. / M. Mayer, N. Kaiser, P. G. Layer, F. Frohns // PLoS One. 2016; 11 (5): e0155093.
23. Аничков Н. М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н. М. Аничков, И. М. Кветной, С. С. Коновалов. СПб.: «Издательство «прайм-ЕВРОЗНАК», 2004. 224 с.
24. Абрагамович О. О. Сучасні погляди на діагностичну цінність маркерів онкологічного ураження органів травної системи / [О. О. Абрагамович [и др.] // Львівський медичний часопис. 2011. Т. 17. № 1. С. 65-71.
25. Подопригорова В. Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь / В. Г. Подопригорова. М.: Медицина, 2004. 176 с.
26. Шимановский Н. Л. Резистентность к глюкококртикоидам: механизмы и клиническое значение / Н. Л. Шимановский // Фарматека. 2005. № 7. С. 30-33.
27. Gulko P. S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention anf treatment / P. S. Gulko, A. L. Mulloy // Clin.Exp.Rheumatol. 1996. № 14. P. 199-206.
28. Jones G. Vitamin D safety: its mechanisms and application / G. Jones // Stand. Med. 2012. V. 9. P. 605-609.
29. Дубініна Г. Г. Антипроліферативна дія нових похідних 1-(4-R-бензил)-3-R1-4-(R2-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діону / [Г. Г. Дубініна [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2007. Т.5. №1. С. 39-49.
30. Єна М. С. Морфо-функціональний стан ободової кишки щурів за умов дії похідних піролу на тлі експериментального коліту / М. С. Єна, Г. М. Кузнєцова, В. К. Рибальченко // Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія Біологічні науки. 2015. № 2. С. 154-157.

31. Yena MS, Kuznietsova HM, Rybalchenko VK Pyrrole Derivatives' Effect on Rats' Colon Mucosa in Experimental Colitis./ MS Yena, HM Kuznietsova, VK Rybalchenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015. N 6 (2). P. 1154-1159.
32. Єна М. С. Апоптоз у слизовій оболонці прямої кишки щурів на тлі виразкового коліту при дії Д1 // The international research and practical conference «The development of nature sciences: problems and solutions» (м. Брно, Чехія, 27-28 квітня, 2018 р.). С. 158-161
33. Пат. на корисну модель № 22204 (UA), А61К31/40. Сполука 1,4-заміщених 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-онів, що має протиракову активність / Г. Г. Дубініна, Ю. М. Воловенко; заявник і власник Г. Г. Дубінінна, Ю. М. Воловенко – № u200601855; заявл. 21.02.2006; опубл. 25.04.2007, Бюлл. № 5.
34. Абдулхаков С. Р. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению / С. Р. Абдулхаков // Вестн. совр. клин. мед. 2009. Т. 2. Вып. 1. С. 32-41.
35. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков; [под ред. академика А. Д. Ноздрачева]. СПб.: «Лань», 2001. 464 с.
36. Şehirli A. Ö. Protective effects of alfa-lipoic acid against oxidative injury in TNBS-induced colitis / [A. Ö. Şehirli [et al.] // Erciyes Tip Dergisi (Erciyes Medical Journal). 2009. V. 31 (1). P. 15-26.
37. Appleyard C. B. Reactivation of hapten induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs / C. B. Appleyard, J. L. Wallace // Am J Physiol. 1995. V. 269. P. 119-125

References

1. Glukhov AI The role of apoptosis in the pathogenesis of some critical states / AI Glukhov, GK Gryzunova, LI Usay, TL Aleinikova, NV Chernikova, A. Yu. // General Reanimatology. 2019. Vol. 15 (2). P. 79-98.

2. Vorobiev GI Nonspecific inflammatory bowel disease / GI Vorobiev, IL Khalif. M.: Miklos, 2008. 400p.
3. Filippov YO Dynamics of prevalence and incidence of major diseases of the digestive system in Ukraine for the last 10 years (1997-2006) / Yu. O. Filippov, IY Skirda // Gastroenterology: interdepartmental collection. Dn.: Jurond, 2008. Vol. 40. P. 3-10.
4. Kaser A. Inflammatory Bowel Disease / A. Kaser, S. Zeissig, R. Bloomberg // Annu. Immunol. 2010. Vol. 28. P. 573-621.
5. Podolsky D. K. Inflammatory bowel disease / D. K. Podolsky // New Eng. J. Med. 2002. V. 347. № 6. R. 417-429.
6. Jain S. K. Inflammatory bowel disease and colon cancer: a review / S. K. Jain, M. A. Peppersorn // Dig. Dis. Sci. 1997. V. 15. R. 243-252.
7. Ullman T. A. Intestinal inflammation and cancer / T. A. Ullman, S. H. Itzkowitz // Gastroenterology. 2011. V. 140 (6). P. 1807-1816.
8. Xie J. Cancer in inflammatory bowel disease / J. Xie, S. H. Itzkowitz // World J Gastroenterol. 2008. V. 14 (3). P. 378–389.
9. Imenitov EN General ideas about targeted therapy / EN Imenitov // Practice. oncology. 2010. T. 11. № 3. S. 123-130.
10. Tsai C. J. The molecular basis of targeting protein kinases in cancer therapeutics / C. J. Tsai, R. Nussinov // Seminars in Cancer Biology. 2013. V. 23. Is. 4. P. 235-242.
11. Romanenko A.M. Apoptosis and cancer / AM Romanenko // Arch. stalemate. 1996. N3. P. 18-23.
12. Kerr J.F.R Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics / J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie, A.R. Currie // Brit. J. Cancer - 1972. Vol. 26. N4. P. 239-257.
13. Loginov AS Clinical morphology of the liver / AS Loginov, LI Aruin. M., 1985.
14. Shirokova AV Apoptosis. Signaling network and changes of cell ion and water balance. / AV Shirokova // Tsitologiya. 2007; 49 (5): 385–394.

15. Baker D. J. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays aging-associated disorders. / D. J. Baker, T. Wijshake, T. Tchkonia, N. K. LeBrasseur, B. G. Childs, van de Sluis B., J. L. Kirkland, J. M. van Deursen // Nature. 2011; 479 (7372): 232–236.
16. Bedelbaeva K. Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. / K. Bedelbaeva, A. Snyder, D. Gourevitch, L. Clark, X. M. Zhang, J. Leferovich, J. M. Cheverud, P. Lieberman, E. Heber-Katz // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107 (13): 5845–5850.
17. Bucchieri F. Cigarette smoke causes matic donors. / F. Bucchieri, A. Marino Gammazza, A. Pitruzzella, A. Fucarino, F. Farina, P. Howarth, S. T. Holgate, G. Zummo, D. E. Davies // PLoS One. 2015; 10 (3): e0120510.
18. Dotto G.P. p21 (WAF1 / Cip1): more than a break to the cell cycle? / G. P. Dotto // Biochim. Biophys. Acta. 2000; 1471 (1): M43 – M56.
19. Frisina R.D., Ding B., Zhu X., Walton J.P. Age-related hearing loss: prevention of threshold declines, cell loss and apoptosis in spiral ganglionneurons. Aging (Albany NY). 2016; 8 (9): 2081–2099. DOI: 10.18632 / aging.101045. PMID: 27667674
20. Wu G. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. / Wu G., Cai J., Han Y., Chen J., Huang ZP, Chen C., Cai Y., Huang H., Yang Y., Liu Y., Xu Z., He D., Zhang X ., Hu X., Pinello L., Zhong D., He F., Yuan GC, Wang DZ, Zeng C. // Circulation. 2014; 130 (17): 1452–1465.
21. Martí-Clúa J. Natural apoptosis in developing mice dopamine midbrain neurons and vermal Purkinje cells. / J. Martí-Clúa // Folia Neuropathol. 2016; 54 (2): 180–189.
22. Mayer M. Cell cycle regulation and apoptotic responses of the embryonic chick retina by ionizing radiation. / M. Mayer, N. Kaiser, P. G. Layer, F. Frohns // PLoS One. 2016; 11 (5): e0155093.

23. Anichkov NM Biology of tumor growth (molecular medical aspects) / NM Anichkov, IM Kvetnoy, SS Konovalov. - SPb .: Publishing House "Prime EUROZNAK", 2004. 224 p.
24. Abrahamovich OO Modern views on the diagnostic value of markers of oncological lesions of the digestive system / [O. O. Abrahamovich [et al.] // Lviv Medical Journal. 2011. V. 17. № 1. P. 65-71.
25. Podoprigorova VG Oxidative stress and peptic ulcer disease / VG Podoprigorova. M .: Medicine, 2004. 176 c.
26. Shimanovsky NL Resistance to glucocorticoids: mechanisms and clinical significance / NL Shimanovsky // Pharmacy. 2005. № 7. P. 30-33.
27. Gulko P. S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention anf treatment / P. S. Gulko, A. L. Mulloy // Clin.Exp.Rheumatol. 1996. № 14. R. 199-206.
28. Jones G. Vitamin D safety: its mechanisms and application / G. Jones // Stand. Med. 2012. V. 9. P. 605-609.
29. Dubinina GG Antiproliferative action of new derivatives of 1- (4-R-benzyl) -3-R1-4- (R2-phenylamino) -1H-pyrrole-2,5-dione / [G. G. Dubinina [etc.] // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. 2007. Vol.5. №1. P. 39-49.
30. Yena MS Morpho-functional state of the colon of rats under conditions of action of pyrrole derivatives on the background of experimental colitis / MS Yena, GM Kuznetsova, VK Rybalchenko // Scientific Bulletin of the East European National University named after Lesya Ukrainian women. Biological Sciences Series. 2015. № 2. P. 154-157.
31. Yena MS, Kuznietsova HM, Rybalchenko VK Pyrrole Derivatives 'Effect on Rats' Colon Mucosa in Experimental Colitis./ MS Yena, HM Kuznietsova, VK Rybalchenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015. N 6 (2). R. 1154-1159.
32. Yena MS Apoptosis in the mucous membrane of the rectum of rats on the background of ulcerative colitis under the action of D1 // The international research and practical conference "The

development of nature sciences: problems and solutions" (Brno, Czech Republic, 27-28 April, 2018). P. 158-161
33. Pat. for the utility model № 22204 (UA), Ab1K31 / 40. Compound of 1,4-substituted 5-amino-1,2-dihydropyrrol-3-ones having anticancer activity / GG Dubinina, Yu. M. Volovenko; applicant and owner GG Dubininna, Yu. M. Volovenko - № u200601855; declared 21.02.2006; publ. 25.04.2007, Bull. № 5.
34. Abdulkhakov SR Nonspecific ulcerative colitis: modern approaches to diagnosis and treatment / SR Abdulkhakov // Vestn. modern wedge. honey. 2009. Vol. 2. Issue. 1. P. 32-41.
35. Nozdrachev AD Anatomy of a rat (Laboratory animals) / AD Nozdrachev, EL Polyakov; [ed. Academician AD Nozdrachev]. SPb .: «Lan», 2001. 464 s., Il.
36. Şehirli A. Ö. Protective effects of alpha-lipoic acid against oxidative injury in TNBS-induced colitis / [A. Ö. Hehirli [et al.] // Erciyes Tip Dergisi (Erciyes Medical Journal). 2009. V. 31 (1) . P. 15-26.
37. Appleyard C. B. Reactivation of hapten induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs / C. B. Appleyard, J. L. Wallace // Am J Physiol. 1995. V. 269. P. 119–125

UDC 372.8

Tetiana Kravchyna (Khmelnytskyi)

THE USE OF FAIRY-TALES IN TEACHING ENGLISH

Кравчина Т.В. Використання казок у навчанні англійської мови.

У роботі розглядається потреба використання казок у навчанні англійської мови. Казки полюбляють люди будь-якого віку. Вони є у багатьох піснях, мультфільмах, книгах з оповіданнями, фільмах, рекламних роликах, програмах тощо. У статті описано, як казки можна