

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ КІЛЬКІСТЮ CD3⁺ ТА CD4⁺-ЛІМФОЦИТІВ ТА РІВНЕМ ЕКСПРЕСІЇ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ ДО ТИРОГЛОБУЛІНУ, TTF-1 ТА KI-67 У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ АНТИГЕНУ

Кореляційний зв'язок між кількістю CD3⁺ та CD4⁺-лімфоцитів та рівнем експресії моноклональних антитіл до тироглобуліну, TTF-1 та Ki-67 у щитоподібній залозі щурів за умов пренатальної дії антигену

О. В. Федосєєва

Запорізький державний медичний університет

Correlation between the number of CD3⁺ and CD4⁺ lymphocytes and the expression level of monoclonal antibodies to thyroglobulin in TTF-1 and Ki-67 in rat's thyroid gland under prenatal antigen influence

O. V. Fedosieieva

Zaporizhzhia State Medical University

e-mail: fedoseeva.ov@zsmu.zp.ua

Резюме. Останнім часом невплинно зростає рівень захворюваності дітей та підлітків із патологією щитоподібної залози, особливо аутоімунного генезу. Розвитку таких станів сприяє імунологічний фон, який формується під дією антигенів, у тому числі й інфекційного генезу як пре-, так і постнатально. Тож постає питання про те, як впливають різні класи лімфоцитів на фолікулярні тироцити за умов пренатальної дії тиреоїд-неспецифічного антигену, про інтенсивність впливу й векторність взаємодії.

Мета дослідження – за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона встановити наявність й інтенсивність взаємодії між імуногістохімічно визначеними CD3⁺ та CD4⁺-лімфоцитами й імуноморфологічною експресією тиреоїдспецифічних антитіл до тироглобуліну, TTF-1 та Ki-67.

Матеріали і методи. Досліджували щитоподібні залози щурів лінії Вістар у віці від 1 до 60 діб після народження (162 тварини): перша група – інтактні тварини (норма); друга група – контроль, тваринам вводили внутрішньотробоно 0,9 % розчин NaCl; третя група – експериментальним тваринам вводили стафілококовий анатоксин, очищений адсорбованою рідиною (10–14 одиниць зв'язування в 1 мл, розведених 10 разів) внутрішньотробоно на 18 день вагітності. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, імуногістохімічно використовуючи моноклональні антитіла CD3 (5B2), CD4 (5B4), Thyroglobulin Antibody (1D4) (Tg Ab) та TTF-1 (8G7G3/1), Ki-67 (Ki-67) фірми Santa Cruz Biotechnology, Inc. та дофарбовування гематоксиліном Майєра. Морфометрію проведено з використанням мікроскопа Carl Zeiss «Primo Star» з використанням камери AxioCam, комплекс морфометричних досліджень виконували за допомогою програми Zeiss Zen (2017). Розрахунок коефіцієнта кореляції Пірсона (*r*) проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel, 2010.

©О. В. Федосєєва, 2021

Summary. Recently, the incidence of children and adolescents with thyroid pathology, especially of autoimmune origin, has been growing rapidly. The development of such conditions, according to the research, is facilitated by the immunological background, which is formed under the influence of antigens, including infectious genesis, both pre- and postnatally. Thus, the question arises as to how different classes of lymphocytes affect follicular thyrocytes under the conditions of prenatal action of thyroid-nonspecific antigen, the intensity of exposure and the vector of interaction.

The aim of the study – to determine the presence and intensity of interaction between immunohistochemically determined CD3⁺ and CD4⁺ lymphocytes and immunomorphological expression of thyroid-specific antibodies to thyroglobulin, TTF-1 and Ki-67 using Pearson's correlation coefficient.

Materials and Methods. The thyroid glands of Wistar rats at the age of 1 to 60 days after birth were studied (162 animals): Group I – intact animals (normal); Group II – control, animals were administered intrauterine 0.9 % NaCl solution; Group III – experimental animals injected with staphylococcal toxoid purified by adsorbed fluid (10–14 binding units in 1 ml, diluted 10 times) in utero on day 18 of pregnancy. Histological sections with a thickness of 4 μm were stained with hematoxylin and eosin, immunohistochemically using monoclonal antibodies CD3 (5B2), CD4 (5B4), Thyroglobulin Antibody (1D4) (Tg Ab) and TTF-1 (8G7-3 / Ki-), Ki-67) Santa Cruz Biotechnology, Inc. and Mayato hematoxylin staining. Morphometry was performed using a Carl Zeiss microscope "Primo Star" using an AxioCam camera, a set of morphometric studies was performed using the Zeiss Zen program (2017). The calculation of the Pearson correlation coefficient (*r*) was performed using Microsoft Office Excel 2010.

Results. The presence and intensity of interaction between immunohistochemically determined CD3⁺, CD4⁺,

Результати. Встановлено наявність й інтенсивність взаємодії між імуногістохімічно визначеними CD3-, CD4-, TTF-1- та Ki-67-позитивними клітинами, а також імуногістохімічною експресією тироглобуліну, які інтенсивно змінюються в період з 11 до 30 доби життя після пренатальної дії стафілококового анатоксину на організм та значно відрізняються від таких показників у інтактній і контрольній групі. До 60 доби коефіцієнти кореляції за вищезазначеними показниками значно не відрізняються у всіх групах експериментальних тварин.

Висновки. Встановлено наявність корелятивного взаємозв'язку між CD4⁺-лімфоцитами та TTF-1 позитивними клітинами. В інтактних тварин цей зв'язок після народження помірний і до 60-ї доби майже не змінюється. В експериментальних тварин, на відміну від інтактних, ступінь зв'язку зростає до 60-ї доби. Взаємозв'язок між TTF-1⁺ тироцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну ($r(\text{TTF-1: TG})$) експериментальних тварин вищий, ніж у інтактних, і залишається таким до 60-ї доби життя. Ступінь взаємозв'язку між T-лімфоцитами та проліферуючими клітинами ($r(\text{CD3:Ki-67})$) після народження більший в експериментальних тварин, і поступово підвищується до 30 доби. Ступінь взаємозв'язку між CD3⁺-лімфоцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну ($r(\text{CD3: TG})$) після народження більший в інтактних тварин, але поступово зменшується, порівняно з експериментальними, у яких була зворотна тенденція. Отже, кількісний та класовий склад T-лімфоцитарного пулу щитоподібної залози впливає на загальну та спеціалізовану проліферацію та синтетичну активність тироцитів, що в динаміці є адаптивною реакцією у відповідь на пренатальну дію стафілококового анатоксину.

Ключові слова: щитоподібна залоза; стафілококовий анатоксин; щури; лімфоцити; імуногістохімія.

ВСТУП

За даними літератури, за останнє 10-річчя невідомо зростає рівень захворюваності дітей та підлітків із патологією щитоподібної залози, особливо автоімунного генезу [1, 2]. Розвитку таких станів, за даними ланки проведених досліджень, сприяє імунологічний фон, який формується під дією антигенів, у тому числі й інфекційного генезу як пре-, так і постнатально [3, 4]. Це питання потребує детального вивчення, оскільки патологічні прояви можуть бути не гострими і віддаленими, а сформовані за умов антигенного навантаження морфофункціональними взаємовідносинами між елементами строми та паренхіми щитоподібної залози. Можуть буди проявами компенсаторно-приспосувальних механізмів, направлених на підтримку гомеостазу [5, 6]. Особливий інтерес викликають закономірності формування, будови й функції лімфоїдних структур, асоційованих із фолікулярними тироцитами щитоподібної залози, які беруть активну участь у формуванні місцевого імунітету щитоподібної залози й імунологічної толерантності, порушення якої призводить до автоімунних станів [7–9]. Вивчення впливу лімфоци-

TTF-1- and Ki-67-positive cells, such as immunohistochemical expression of thyroglobulin, which change intensively in the period from 11 to 30 days after prenatal exposure to staphylococcal toxoid on organism and differ significantly from such indicators in the intact and control groups. Up to 60 days, the correlation coefficients for the above indicators do not differ significantly in all groups of experimental animals.

Conclusions. A correlation was found between CD4⁺ lymphocytes and TTF-1 positive cells. In intact animals, this relationship after birth is moderate and by the 60th day is almost unchanged. In experimental animals, in contrast to intact animals, the degree of communication increases until the 60th day. The relationship between TTF-1 + thyrocytes and the degree of expression of antibodies to thyroglobulin ($r(\text{TTF-1: TG})$) in experimental animals is higher than in intact animals, and remains so until the 60th day of life. The degree of relationship between T lymphocytes and proliferating cells ($r(\text{CD3: Ki67})$) after birth is greater in experimental animals, and gradually increases to 30 days. The degree of relationship between CD3⁺ lymphocytes and the degree of expression of antibodies to thyroglobulin ($r(\text{CD3: TG})$) after birth is greater in intact animals, but gradually decreased, compared with experimental, which had a reverse trend. Thus, the quantitative and class composition of the T-lymphocyte pool of the thyroid gland affects the general and specialized proliferation and synthetic activity of thyrocytes, which in dynamics is an adaptive response to the prenatal action of staphylococcal toxoid.

Key words: thyroid gland; staphylococcal toxoid; rats; lymphocytes; immunohistochemistry.

тів на формування структур органів, а також дії антигенів, які надходять в організм плода й викликають передчасну міграцію незрілих T-лімфоцитів з тимусу до різних органів [10, 11], набуває актуальності в останні десятиріччя.

Достатньо широко вивчено функції, механізми й шляхи міграції лімфоцитів до щитоподібної залози [12–14]. Тож постає питання про те, як впливають різні класи лімфоцитів на фолікулярні тироцити за умов пренатальної дії тиреоїднеспецифічного антигену, про інтенсивність впливу й векторність взаємодії.

Метою дослідження було за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона встановити наявність та інтенсивність взаємодії між імуногістохімічно визначеними CD3⁺ та CD4⁺-лімфоцитами й імуноморфологічною експресією тиреоїднеспецифічних антитіл до тироглобуліну та TTF-1 та маркером проліферативної активності Ki-67.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріал дослідження – щитоподібна залоза щурів лінії Вістар від 1 до 60 доби постнатального

періоду (162 тварини) по 6 тварин у кожній групі. Досліджено три групи тварин: перша – інтактні тварини (норма); друга – контрольна, тваринам вводили 0,9 % розчин NaCl на 18 добу датованої вагітності; третя – експериментальні тварини, яким вводили стафілококовий анатоксин, рідкий очищений адсорбований (10–14 одиниць зв'язування в 1 мл, розведений у 10 разів) на 18 добу датованої вагітності (пат. 49377, Україна, 2010 та пат. 63020, Україна, 2011). Введення плодам антигену та 0,9 % розчину NaCl здійснювали оперативно під час лапаротомії шляхом кризьматкової, кризьоболонкової підшкірної ін'єкції у міжлопаткову ділянку в дозі 0,05 мл кожному плоду.

Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну протягом доби. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм забарвлювали імуногістохімічно відповідно протоколу до конкретного антитіла, рекомендованого фірмою виробником: CD3 (5B2), CD4 (5B4), Thyroglobulin Antibody (1D4) (Tg Ab) та TTF-1 (8G7G3/1), Ki-67 (Ki-67) фірми Santa Cruz Biotechnology, Inc. із застосуванням методу непрямого забарвлення імунопероксидазою за допомогою кон'югованих HRP мишачих IgG-зв'язувальних білків, m-IgGκ VP-HRP, з подальшою інкубацією в субстраті пероксидази та суміші хромогену DAB-3-діамінобензидину тетрахлориду та дофарбовуванням ядер гематоксиліном Майєра, дегідратацією, просвітленням та заключенням у бальзам. Результат розцінювали як позитивний при випаданні солей хромогену у вигляді специфічної реакції (ядерна, цитоплазматична реакція залежно від локалізації антигену).

Морфометрію проведено з використанням мікроскопа Carl Zeiss «Primo Star» із застосуванням камери AxioCam, комплекс морфометричних досліджень виконували за допомогою програми Zeiss Zen (2011). Підраховували клітинний склад імунопозитивних клітин CD3⁺, CD4⁺, TTF-1⁺, Ki-67⁺ за допомогою візуального методу обліку морфологіч-

них структур у стандартизованому полі зору мікроскопа при збільшенні об'єктива x40 (кількість клітин на 40 000 мкм²) з подальшим обчисленням щільності розташування клітин на 1 мм². Рівень експресії TgAb та оцінювали методом фотоцифрової морфометрії із використанням програми Image J у кожному випадку в 5 стандартизованих полях зору мікроскопа зі збільшенням 400 (об'єктив x40, окуляр x10), де визначали інтенсивність експресії маркера і кількісно градували її в умовних одиницях оптичної щільності: негативна реакція – 0–20; низький рівень експресії – 21–50; помірний рівень експресії – 51–100; високий рівень експресії – більше 100.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою персонального комп'ютера на базі операційної системи Windows XP за допомогою статистичного пакета «Statistica for Windows 6.0» (StatSoftInc.), програма Excel (Microsoft Office, USA). Використовували методи варіаційної статистики. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента – Фішера для рівня достовірності не менше 95 % ($p < 0,05$). За допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона встановлювали наявність і силу взаємодії між CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитами та ступенем експресії TgAb і TTF-1. Розрахунок коефіцієнта кореляції Пірсона (r) проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010. Значення коефіцієнта від 0,1 до 0,29 свідчить про слабкий зв'язок, ознак значення коефіцієнта від 0,3 до 0,69 підтверджує середній ступінь зв'язку ознак, значення коефіцієнта від 0,7 і вище свідчить про наявність сильного зв'язку між досліджуваними ознаками.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Імуногістохімічно та морфометрично встановлено наявність та інтенсивність взаємодії між імуногістохімічно визначеними CD3-, CD4-, TTF-1- та Ki-67-позитивними клітинами, а також імуногістохімічною експресією тироглобуліну (рис.).

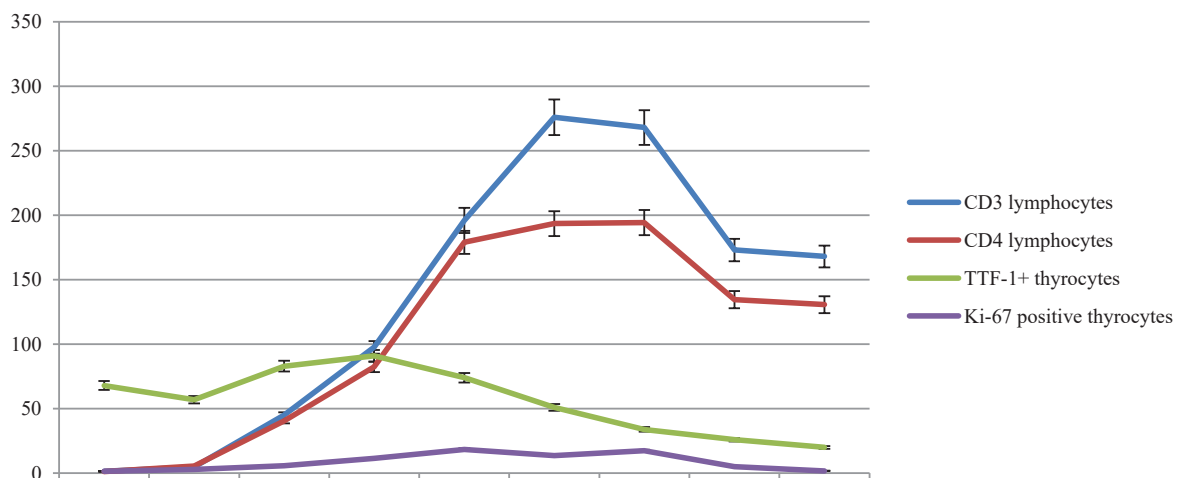


Рис. Динаміка клітинного складу в щитоподібній залозі щурів, які були пренатально експоновані стафілококовим анатоксином, $p < 0,05$.

З'ясовано, що в щитоподібних залозах інтактних і контрольних тварин у першу добу після народження у периферійній частині часток щитоподібної залози коефіцієнт кореляції Пірсона між CD4⁺-лімфоцитами та TTF-1 позитивними клітинами, між TTF-1⁺ тироцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну (r(TTF-1:TG)) складав 0,13 та 0,17 відповідно, ступінь взаємодії слабкий. В експериментальних тварин r(CD4:TTF-1) і r(TTF-1:TG) – 0,15 та 0,21, які значно не відрізнялися від попередніх груп тварин. На 3-ю добу життя коефіцієнт кореляції Пірсона між Т-лімфоцитами та проліферуючими клітинами (r(CD3:Ki67)) становив 0,34, а отже, відмічений середній ступінь взаємодії. Коефіцієнт кореляції Пірсона між CD3⁺-лімфоцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну (r(CD3:TG)) дорівнював 0,16 – ступінь зв'язку слабкий. В експериментальних тварин на 7-ту добу життя r(CD4:TTF-1) підвищувався до 0,32, а r(TTF-1:TG) зріс до 0,57, що означало середній ступінь зв'язку. В антигенпреміюваних тварин на 11 добу життя ступінь зв'язку між ознаками r(CD4:TTF-1) збільшувався до сильного (0,74), при чому r(TTF-1:TG) не змінювався і залишався досить стабільним.

В експериментальних тварин на 14-ту добу постнатального розвитку в периферійній частині щитоподібних залоз r(CD4:TTF-1) підвищувався у 1,8 раза, порівняно з попереднім терміном, та становив 0,58, що свідчить про середній ступінь зв'язку між ознаками. Збільшувалися показники ступенів взаємодії між собою тироїдспецифічних маркерів r(TTF-1:TG) у 1,1 раза і лімфоцитарно-проліферативних показників r(CD3:Ki-67) у 1,8 раза, порівняно з попереднім терміном, а порівняно з інтактною і контрольною групами – у 1,4 та 1,9 раза відповідно. На 21 добу постнатального періоду життя r(CD4:TTF-1) знижувався до 0,49, але все ще зберігався середній ступінь зв'язку між ознаками. У контрольній та інтактній групах ступінь зв'язку стабільно залишався у межах попереднього строку на низькому рівні, як і r(TTF-1:TG) і r(CD3:Ki-67).

У щитоподібних залозах щурів інфантильного типу (пізнього молочного), які піддавались внутрішньоплідному введенню антигену, на 30 добу коефіцієнт кореляції Пірсона між кількістю Т-херперів і TTF-1⁺ тироцитами (r(CD4:TTF-1)) і між TTF-1⁺ тироцитами та ступенем експресії тироглобуліну (r(TTF-1:TG)) складала до 0,23 і 0,86 відповідно. Відзначався високий ступінь взаємодії між показниками кількості Т-лімфоцитів та проліферуючих клі-

тин (r(CD3:Ki67)) коефіцієнт Пірсона становив 0,75 відповідно. В експериментальних тварин цього періоду життя r(CD3:TG) становив 0,16.

На 45-ту добу після народження r(CD4:TTF-1) був 0,17, а r(TTF-1:TG) склав 0,72, що було в межах зв'язку попереднього терміну. На 60-ту добу в щитоподібній залозі експериментальних тварин після внутрішньоутробної дії стафілококового анатоксину r(CD4:TTF-1) було 0,14, а r(TTF-1:TG) та R(CD3:Ki67) із значеннями 0,51 та 0,46 відповідно. У тварин інтактною та контрольною груп ці показники знаходились у попередніх межах та були стабільними.

Отже, встановлено наявність корелятивного взаємозв'язку та його динаміку між CD3⁺ та CD4⁺-лімфоцитами й імуноморфологічною експресією тироїдспецифічних антитіл [5, 11] до тироглобуліну та TTF-1 і маркером проліферативної активності Ki-67. Кількісний та класовий склад Т-лімфоцитарного пулу щитоподібної залози впливає на загальну та спеціалізовану проліферацію та синтетичну активність тироцитів, що в динаміці є адаптивною реакцією у відповідь на пренатальну дію стафілококового анатоксину [6].

ВИСНОВКИ

Встановлено наявність корелятивного взаємозв'язку між CD4⁺-лімфоцитами та TTF-1 позитивними клітинами. В інтактних тварин цей зв'язок після народження помірний і до 60-ї доби майже не змінюється. В експериментальних тварин, на відміну від інтактних, ступінь зв'язку зростає до 60-ї доби. Взаємозв'язок між TTF-1⁺ тироцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну (r(TTF-1:TG)) експериментальних тварин вищий, ніж у інтактних, і залишається таким до 60-ї доби життя. Ступінь взаємозв'язку між Т-лімфоцитами та проліферуючими клітинами (r(CD3:Ki67)) після народження більший в експериментальних тварин, і поступово підвищується до 30 доби. Ступінь взаємозв'язку між CD3⁺-лімфоцитами й ступенем експресії антитіл до тироглобуліну (r(CD3:TG)) після народження більший у інтактних тварин, але поступово зменшувалась, порівняно з експериментальними, у яких була зворотна тенденція. Отже, кількісний та класовий склад Т-лімфоцитарного пулу щитоподібної залози впливає на загальну та спеціалізовану проліферацію та синтетичну активність тироцитів, що в динаміці є адаптивною реакцією у відповідь на пренатальну дію стафілококового анатоксину.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hong M. Tolerance and immunity to pathogens in early life: insights from HBV infection / M. Hong, A. Bertoletti // *Semin. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39 (6). – P. 643–652. DOI: 10.1007/s00281-017-0641-1.
2. M. Zangiabadian M. Associations of *Yersinia enterocolitica* infection with autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis / M. Zangiabadian // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders.* – 2021. – Vol. 21 (4). – P. 682–687. DOI: 10.2174/1871530320666200621180515.
3. Malaria in pregnancy shapes the development of foetal and infant immunity / W. E. Harrington, A. Kakuru, P. Jagannathan [et al.] // *Parasite Immunol.* – 2019. – Vol. 41 (3). – P. e12573. DOI: 10.1111/pim.12573
4. Liu P. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2-infected mothers in Wuhan, China / P. Liu // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146 (1). – P. 101–109.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.038.
5. McLachlan S. M. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity / S. M. McLachlan, B. Rapoport // *Endocr. Rev.* – 2014. – Vol. 35 (1). – P. 59–105. DOI: 10.1210/er.2013-1055.
6. Fedosieieva O. V. Morphogenesis of rat's thyroid gland in preweaning period after prenatal influence of staphylococcal toxoid / O. V. Fedosieieva // *World of Medicine and Biology.* – 2020. – Vol. 3 (73). – P. 230–234. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-230-234.
7. Are perinatal events risk factors for childhood thyroid autoimmunity? / B. Jonsdottir, M. Lundgren, S. Wallengren [et al.] // *Eur. Thyroid J.* – 2017. – Vol. 6 (6). – P. 298–306. DOI: 10.1159/000479964.
8. Qiu C. C. Triggers of autoimmunity: The role of bacterial infections in the extracellular exposure of lupus nuclear autoantigens / C. C. Qiu, R. Caricchio, S. Gallucci // *Frontiers in Immunology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2608.
9. Owen D. L. Regulatory T cell development in the thymus / D. L. Owen, L. E. Sjaastad, M. A. Farrar // *J. Immunol.* – 2019. – Vol. 203 (8). – P. 2031–2041. DOI: 10.4049/jimmunol.1900662.
10. Ткаченко В. І. Фактори ризику виникнення та прогресування аутоімунних захворювань щитоподібної залози: систематичний аналіз даних за останнє 10-річчя / Ткаченко В. І. та ін. // *Семейная медицина.* – 2017. – № 5 (73). – С. 20–25.
11. Decreased proportions of CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127- and CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127 - FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases / A. Bossowski, M. Moniuszko, E. Idźkowska [et al.] // *Autoimmunity.* – 2016. – Vol. 49 (5). – P. 320–328. DOI: 10.1080/08916934.2016.1183654.
12. A systematic review on thyroid organoid models: time-trend and its achievements / H. Samimi, R. Atlasi, S. Parichehreh-Dizaji [et al.] // *American Journal of Physiology. – Endocrinology and Metabolism.* – 2021. – Vol. 320 (3). – P. 581–590. DOI: 10.1152/ajpendo.00479.2020.

REFERENCES

1. Hong M, & Bertoletti A. Tolerance and immunity to pathogens in early life: insights from HBV infection. *Seminars in immunopathology.* 2017;39(6): 643-52.
2. Zangiabadian M. Associations of *Yersinia enterocolitica* infection with autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders.* 2021;21(4): 682-7.
3. Harrington WE, Kakuru A, Jagannathan, P. Malaria in pregnancy shapes the development of foetal and infant immunity. *Parasite immunology.* 2019;41(3): e12573.
4. Liu P. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2-infected mothers in Wuhan, China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1): 101-9.
5. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev.* 2014;35(1): 59-105.
6. Fedosieieva OV. Morphogenesis of rat's thyroid gland in preweaning period after prenatal influence of staphylococcal toxoid. *World of Medicine and Biology.* 2020;3(73): 230-4.
7. Jonsdottir B, Lundgren M, Wallengren S, Lernmark Å, Jönsson I, Elding Larsson H, & DiPiS Study Group. Are perinatal events risk factors for childhood thyroid autoimmunity? *European Thyroid Journal.* 2017;6(6): 298-306.
8. Qiu CC, Caricchio R, Gallucci S. Triggers of autoimmunity: The role of bacterial infections in the extracellular exposure of lupus nuclear autoantigens. *Frontiers in Immunology.* 2019;10: 2608.
9. Owen DL, Sjaastad LE, Farrar MA. Regulatory T cell development in the thymus. *J Immunol.* 2019;203(8): 2031-41.
10. Tkachenko VI, Maksimets YaA. [Risk factors for the occurrence and progression of autoimmune thyroid disease: A systematic analysis of data for the last 10 years]. *Semeynaya med.* 2017;5(73): 20-5. Ukrainian.
11. Bossowski A, Moniuszko M, Idźkowska E, Grubczak K, Singh P, Bossowska A, Diana T, Kahaly GJ. Decreased proportions of CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127- and CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127 - FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity.* 2016;49(5): 320-8.
12. Samimi H, Atlasi R, Parichehreh-Dizaji S, Khazaei S, Akhavan Rahnama M, Seifirad S, Haghpanah V. A systematic review on thyroid organoid models: time-trend and its achievements. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism.* 2021;320(35): 581-90.

Отримано 10.03.21