

УДК 612.44.014:61.8-16  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.3.12574

О. В. Федосєєва

Запорізький державний медичний університет

## ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ АНТИГЕНУ НА ЦИТО- ТА ГІСТОХІМІЧНІ АСПЕКТИ МОРФОЛОГІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ-ІНФАНТІВ

**Вплив пренатальної контамінації антигену на цито- та гістохімічні аспекти морфологічних перетворень щитоподібної залози щурів-інфантів**

О. В. Федосєєва

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** Глікозаміноглікани та протеоглікани беруть участь у важливих біологічних подіях, таких, як клітинна проліферація, адгезія, міграція та диференціювання. Було також показано, що ці молекули беруть участь у розвитку неопластичних та гіперпластичних уражень. У галузі тиреоїдології було показано, що глікозаміноглікани, протеоглікани та споріднені молекули відіграють велику роль у розвитку як фізіологічних властивостей, так і патологічних станів щитоподібної залози. При впливі пренатального антигенного навантаження відбувається передчасний вихід Т-лімфоцитів з тимуса, які в тканинах змінюють не тільки терміни розвитку структурних елементів, але і їх імунологічну толерантність і т. д.

**Мета дослідження** – за допомогою комплексного гістохімічного дослідження з'ясувати цито- та гістохімічні особливості морфологічних перетворень щитоподібної залози щурів-інфантів після пренатальної контамінації антигеном.

**Матеріали і методи.** Матеріалом дослідження була щитоподібна залоза щурів лінії Вістар (21–45 доби постнатального періоду, 54 тварини), яких поділили на групи по 6 тварин у кожній. Досліджено три групи тварин: перша – інтактні тварини (норма); друга – контрольна, тваринам якої 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). З метою візуалізації та ідентифікації глікозаміногліканів (ГАГ) і протеогліканів застосовували фарбування серійних зрізів альціановим синім при рН 2,5 – для виявлення нессульфатованих ГАГ, при рН 1,0 – слабо сульфатованих ГАГ та протеогліканів у комбінації з PAS. Морфометрію проведено з використанням мікроскопа Carl Zeiss «Primo Star» з використанням камери AxioCam, комплекс морфометричних досліджень виконували за

**Prenatal antigen contamination influence on cyto- and histochemical aspects of morphological transformations of the thyroid in infant rats**

O. V. Fedosieieva

Zaporizhzhia State Medical University

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

**Summary.** Glycosaminoglycans and proteoglycans are involved in important biological events such as cell proliferation, adhesion, migration and differentiation. It has also been shown that these molecules are involved in the development of neoplastic and hyperplastic lesions. In the field of thyroidology, glycosaminoglycans, proteoglycans and related molecules have been shown to play an important role in the development of both physiological properties and pathological conditions of the thyroid gland. Under the influence of prenatal antigenic load there is a premature exit of T-lymphocytes from a thymus which in fabrics change not only terms of development of structural elements but also their immunological tolerance, etc.

**The aim of the study** – using a comprehensive histochemical study to determine the cyto- and histochemical features of the morphological transformations of the thyroid gland of infant rats after prenatal antigen contamination.

**Materials and Methods.** Study material – thyroid gland of Wistar rats 21 to 45 days of the postnatal period (54 animals), 6 animals in each group. Three groups of animals were studied: group 1 – intact animals (norm); group 2 – control, animals which were injected with 0.9 % NaCl solution on the 18th day of the dated pregnancy; group 3 – experimental animals injected with staphylococcal liquid purified adsorbed (10–14 binding units in 1 ml, diluted 10 times) on the 18th day of dated pregnancy (US Pat. No. 49377, Ukraine, 2010 and US Pat. No. 63020, Ukraine, 2011). In order to visualize and identify glycosaminoglycans (GAG) and proteoglycans, staining of serial sections with alcyan blue at pH 2.5 was used to detect unsulfated GAG, at pH 1.0 – weakly sulfated GAG and proteoglycans in combination with PAS. 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.** A characteristic feature of the thyroid glands of experimental animals was the detection of a substance

допомогою програми Zeiss Zen (2017). Розрахунок коефіцієнта  $r$ -кореляції Пірсона проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010.

**Результати.** Характерною особливістю щитоподібних залоз експериментальних тварин було виявлення речовини, яка розщеплюється гіалуронідазою, і дає реакцію з альціановим синім при  $\text{pH}=2,5$ . Можна припустити, що в експериментальній групі тварин присутні гіалуронати. У вигляді помірної реакції вони локалізуються в цитоплазмі тироцитів та інтенсивно у вигляді включень у колоїді. Ступінь забарвлення вище в стінках великих кровоносних судин, децю знижувався рівень вмісту сіалоглікопротеїнів, порівняно з контролем, причому розподіл їх в тканинах залози залишається тотожним порівняно з інтактними і контрольними групами. На кінець інфантильного періоду відзначається зменшення кількості вмісту кислих сульфатованих протеогліканів у сполучнотканних прошарках залози в нормі, інших істотних достовірних відмінностей у рівні розподілу і вмісту вуглеводних компонентів, порівняно з попереднім віком, не спостерігалося. У цитоплазмі тироцитів знижується інтенсивність реакції на кислі сульфатовані глікопротеїни і гіалуронати у тварин, пренатально контамінованих стафілококовим анатоксинам.

**Висновки.** Застосовуючи гістохімічні методи дослідження, ми провели аналіз динаміки вмісту вуглеводних компонентів у щитоподібній залозі щурів-інфантів у нормі та після пренатальної контамінації антигеном. З'ясовано, що глікоген, виступаючи в якості основного енергетичного матеріалу, з віком витрачається для синтезу більш складних вуглеводних біополімерів. Зокрема, він зв'язується з білком, у результаті чого синтезуються глікопротеїни і протеоглікани. У структурних елементах щитоподібної залози щурів-інфантів експериментальної групи в досліджуваній період ми ідентифікували різні групи глікопротеїнів та виявили сіалоглікопротеїни у тироцитах екстрафолікулярних проліферативних скупчень, що можна ідентифікувати як елемент становлення синтетичної активності тироцитів.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза; стафілококовий анатоксин; щури; гістохімія.

## ВСТУП

Глікозаміноглікани – це лінійні кислотні полісахариди, які включають гіалуронову кислоту, дерматан сульфат, хондроїтин сульфат, кератан сульфат, гепаран сульфат та гепарин, які відрізняються за своїм специфічним складом. Ці молекули зустрічаються в позаклітинному матриці й відіграють важливу роль у розвитку фізіологічних властивостей тканин. За винятком гіалуронової кислоти, глікозаміноглікани ковалентно зв'язані з білками ядра, утворюючи протеоглікани. Глікозаміноглікани та протеоглікани беруть участь у важливих біологічних подіях, таких, як клітинна проліферація, адгезія, міграція та диференціювання [1, 2]. Було також показано, що ці молекули беруть участь у розвитку неопластичних

та гіперпластичних уражень. У галузі тиреоїдології було показано, що глікозаміноглікани, протеоглікани та споріднені молекули відіграють велику роль у розвитку як фізіологічних властивостей, так і патологічних станів щитоподібної залози. Ключові білки, які відповідають за синтез гормонів у щитоподібній залозі (ЩЗ), є глікозильованими. Олігосахариди сильно впливають на функцію глікозильованих білків. І тиреотропний гормон (ТТГ), який виділяється гіпофізом, і рецептори ТТГ на поверхні тиреоцитів містять N-глікани, які мають вирішальне значення для їх належної активності. Тиреоглобулін – білкова основа для синтезу гормонів щитоподібної залози, є сильним N-глікозильованим білком. Деякі зміни в глікозильованні призводять до аномальної

**Conclusions.** Thus, we used histochemical research methods to analyze the dynamics of the content of carbohydrate components in the thyroid gland of infant rats in normal and after prenatal antigen contamination. It was found that glycogen, acting as the main energy material, is consumed with age for the synthesis of more complex hydrocarbon biopolymers. In particular, it binds to a protein, resulting in the synthesis of glycoproteins and proteoglycans. We identified different groups of glycoproteins and identified sialoglycoproteins in thyrocytes of extrafollicular proliferative clusters in the structural elements of the thyroid gland of infant rats of the experimental group in the study period, which could be identified as an element of formation of synthetic activity of thyrocytes.

**Key words:** thyroid gland; staphylococcal toxoid; rats; histochemistry.

та гіперпластичних уражень. У галузі тиреоїдології було показано, що глікозаміноглікани, протеоглікани та споріднені молекули відіграють велику роль у розвитку як фізіологічних властивостей, так і патологічних станів щитоподібної залози. Ключові білки, які відповідають за синтез гормонів у щитоподібній залозі (ЩЗ), є глікозильованими. Олігосахариди сильно впливають на функцію глікозильованих білків. І тиреотропний гормон (ТТГ), який виділяється гіпофізом, і рецептори ТТГ на поверхні тиреоцитів містять N-глікани, які мають вирішальне значення для їх належної активності. Тиреоглобулін – білкова основа для синтезу гормонів щитоподібної залози, є сильним N-глікозильованим білком. Деякі зміни в глікозильованні призводять до аномальної

активності щитоподібної залози та зміни швидкості метаболічного кліренсу гормонів. Зміна гліканових структур – це патологічний процес, пов'язаний із прогресуванням хронічних захворювань, таких, як рак щитоподібної залози та аутоімунітет [1–5]. У сучасних дослідженнях велике значення надається вивченню механізмів морфогенезу щитоподібної залози за умов реакції імунної системи організму на різноманітні антигени, особливо інфекційного походження. У результаті контамінації вагітних патогенами на фоні фізіологічно зниженого імунітету частина антигенних структур проникає крізь плацентарний бар'єр та в якості антигенних структур потрапляє до організму плода [6, 7]. При впливі пренатального антигенного навантаження відбувається передчасний вихід Т-лімфоцитів із тимуса, які в тканинах змінюють не тільки терміни розвитку структурних елементів, але і їх імунологічну толерантність і т. д. [8–10]. Імунологічна автотолерантність індукується протягом перинатального періоду, коли незрілі лімфоцити в тимусі піддаються дії власних антигенів. У цей вирішальний момент клональна делеція або індукована анергія автореактивних Т-клітин визначає автотолерантність до автоантигенів. Однак ці механізми не єдині й деякі автореактивні клітини можуть існувати в організмі у нормі [11, 12]. Виникають нові форми взаємовідношень, які є необхідними і гармонічними у певних аспектах, але конфліктують із можливостями і потребами в інших компартментах системи, що проявляється у вигляді морфологічних перетворень. При характеристиці тканин ЩЗ необхідно зазначити, що фолікули її мають дві кардинальні особливості: 1) вони закладаються пізніше імунного апарату, а отже, до них зберігаються імунокомпетентні клітини (на відміну від тканин, що закладаються раніше імунного апарату і які виділяють речовини, які знищують імунокомпетентні клітини до них); 2) особливості кровопостачання цих структурних елементів такі, що продукти їх деградації не потрапляють у кров і не доступні імунокомпетентним клітинам. При ушкодженні гематопаренхіматозних бар'єрів ці первинні антигени потрапляють у кров, стимулюють продукцію антитіл, які, проникаючи через ушкоджені бар'єри, діють на орган [13]. Це надто складна проблема як у теоретичному, так і в методичному відношеннях, тому потребує подальших досліджень.

**Метою дослідження** було за допомогою комплексного гістохімічного дослідження з'ясувати цито- та гістохімічні особливості морфологічних перетворень щитоподібної залози щурів-інфантів після пренатальної контамінації антигеном.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалом дослідження була щитоподібна залоза щурів лінії Вістар (21–45 доби постнатального періоду, 54 тварини) по 6 тварин у кожній групі. До-

сліджено три групи тварин: перша – інтактні тварини (норма); друга – контрольна, тваринам якої 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 крізьматкової, крізьоболонкової підшкірної ін'єкції у міжлопаткову ділянку в дозі 0,05 мл кожному плоду.

Матеріал фіксували на виявлення вуглеводних компонентів із застосуванням нейтральної суміші А. Л. Шабадаша з подальшою заливкою в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм забарвлювали гістохімічно відповідно до протоколу методик. З метою візуалізації та ідентифікації глікозаміногліканів (ГАГ) і протеогліканів застосовували фарбування серійних зрізів альціановим синім при рН 2,5 – для виявлення нессульфатованих ГАГ, при рН 1,0 – слабо сульфатованих ГАГ та протеогліканів у комбінації із PAS. ШИК-реакцію проводили у поєднанні з обробкою 0,5 % розчином  $\alpha$ -амілази ( $\alpha$ -Amylase from *Aspergillus oryzae*) при рН=5,6. Для ідентифікації кислих глікопротеїнів використовували ферментативний контроль із бактеріальною гіалуронідазою (*Streptomyces hyalurolyticus*) фірми «Sigma» в концентрації 1 мг/мл на фізіологічному розчині протягом 3 год при температурі 37 °С.

Морфометрію проведено з використанням мікроскопа Carl Zeiss «Primo Star» і камери AxioCam, комплекс морфометричних досліджень виконували за допомогою програми Zeiss Zen (2011). Рівень специфічного забарвлення 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 забарвлення та кількісно градували її в умовних одиницях оптичної щільності: негативна реакція – 0–20; низький рівень забарвлення – 21–50; помірний рівень – 51–100; високий рівень – 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 % ( $p < 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У щурів контрольної та інтактною груп на 21 добу життя гістохімічні реакції свідчать про наявність лише в колоїді щитоподібної залози ШИК-



позитивних речовин, не ферментованих  $\alpha$ -амілазою при рН=5,6. Ці речовини не фарбуються при проведенні PAS-реакції з альціановим синім. Усі ці обставини дають нам право припустити про відсутність в щитоподібній залозі в цьому віковому періоді постнатального онтогенезу запасів глікогену і наявність в колоїді нейтральних глікопротеїнів. Відсутність глікогену в цьому віці й великий вміст нейтральних глікопротеїнів у колоїді залози ми пов'язуємо з використанням його як енергетичного і вихідного матеріалу для синтезу більш складних вуглеводомістких з'єднань, необхідних для розвитку і функції органа. Гістохімічні зміни пов'язані в основному з продовженням накопичення в цитоплазмі тироцитів і міжфолікулярної сполучної тканини кислих сульфатованих глікопротеїнів і протеогліканів у сполучнотканинних волокнах і зовнішньої капсули. Гіалурунати не виявляються в структурах щитоподібної залози. Сіалоглікопротеїни виявляються в цитоплазмі тироцитів у вигляді слаборожевого забарвлення і негативно реагують в колоїді, сполучнотканинних прошарках, капсулі. У тварин цієї вікової групи, комітованих пренатально стафілококовим анатоксином, гістохімічний аналіз вмісту вуглеводних компонентів у структурах залози показав відсутність глікогену і зниження кількості нейтральних глікопротеїнів, що містяться в колоїді порівняно з контролем. Збільшувалася кількість кислих сульфатованих глікопротеїнів у цитоплазмі тироцитів у колоїді деяких фолікулів, і кислих сульфатованих протеогліканів у проміжній сполучній тканині й капсулі (рис.).

Характерною особливістю щитоподібних залоз експериментальних тварин було виявлення речовини, яка розщеплюється гіалурунідазою, і дає реакцію з альціановим синім при рН=2,5. Можна припустити, що в експериментальній групі тварин присутні гіалурунати. У вигляді помірної реакції гіалурунати локалізуються в цитоплазмі тироцитів та інтенсивно у вигляді включень у колоїді. Ступінь забарвлення вище в стінках великих кровоносних судин, дещо знижувався рівень вмісту сіалоглікопротеїнів, порівняно з контролем, причому розподіл їх в тканинах залози залишається тотожним порівняно з інтактними і контрольною групами.

Гістохімічно зміни у щитоподібній залозі на 30 добу постнатального життя пов'язані зі збільшенням кількості вмісту кислих сульфатованих протеогліканів у сполучнотканинних прошарках залози у всіх дослідних групах (рис. 1). Посилюється і реакція на гіалурунати при збереженні характеру їх розподілу порівняно з попереднім віком у щитоподібних залозах тварин експериментальної групи. Сіалоглікопротеїни виявляються в проліферативних скупченнях екстрафолікулярного росту фолікулів в експериментальній групі поблизу лімфоїдної тканини. Кількість колоїду та інтенсивність PAS-забарвлення у фолікулах контрольної та інтактною груп була різною дифузно по всій площі часток залози. У тварин експериментальної групи в частках залози було чітке межування периферійної та центральної частин прошарком сполучної тканини. Колоїд фолікулів усієї площі залози мав різну спорідненість фарбування з PAS. У перифе-

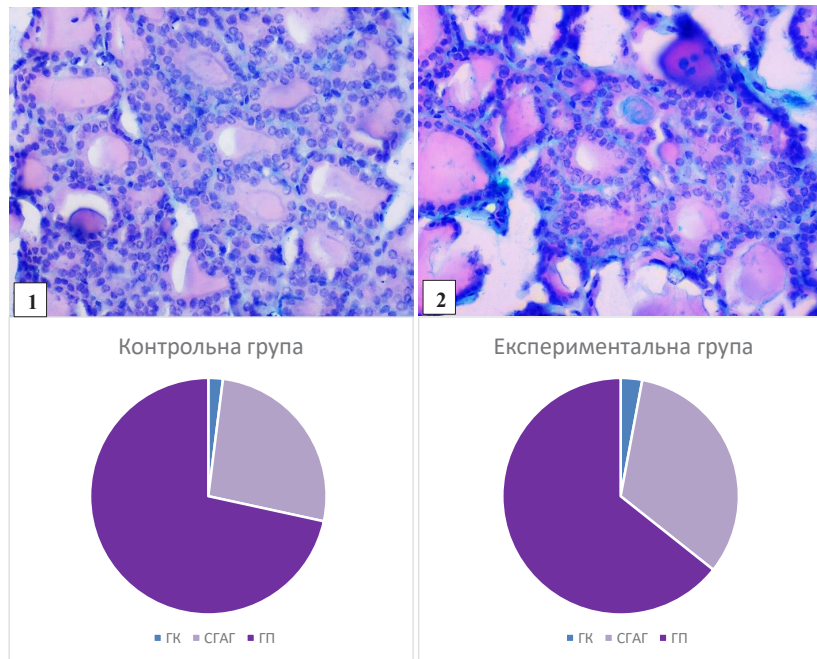


Рис. Щитоподібна залоза щурів 21-ї доби життя (периферійна частина): 1 – контрольна група, 2 – експериментальна група. Забарвлення альціановим синім – PAS.  $\times 400$ . Діаграмами показано узагальнення відсоткового вмісту глікозаміногліканів (гіалурунової кислоти (ГК), сульфатованих глікозаміногліканів (СГАГ)) та глікопротеїнів (ГП) у щитоподібній залозі контрольної та експериментальної груп.

рійній частині часток були збільшені розширені фолікули зі сплосченим епітелієм. Візуалізувався колоїд, який заповнював весь просвіт у більшості фолікулів без периферійної вакуолізації. Сполучна тканина навколо фолікулів була більш вираженою, ніж у групі контролю. Малі фолікули містилися в центральній ділянці, вистелені високим кубічним і призматичним тиреоїдним епітелієм. Були ділянки дезорганізованих фолікулів без просвіту. Колоїд таких фолікулів був слабо PAS-позитивний, але мав значну вакуолізацію. Сполучна тканина була мінімальною між фолікулами.

На 45 добу відзначається зменшення кількості вмісту кислих сульфатованих протеогліканів у сполучнотканинних прошарках залози в нормі, інших істотних достовірних відмінностей в рівні розподілу і вмісту вуглеводних компонентів, порівняно з попереднім віком, не спостерігалось. У цитоплазмі тироцитів знижується інтенсивність реакції на кислі сульфатовані глікопротеїни і гіалурунати у тварин,

пренатально контамінованих стафілококовим анатоксином.

### ВИСНОВКИ

Застосовуючи гістохімічні методи дослідження, ми провели аналіз динаміки вмісту вуглеводних компонентів у щитоподібній залозі щурів-інфантив у нормі та після пренатальної контамінації антигеном. З'ясовано, що глікоген, виступаючи в якості основного енергетичного матеріалу, з віком витрачається для синтезу більш складних вуглеводневих біополімерів. Зокрема, він зв'язується з білком, у результаті чого синтезуються глікопротеїни і протеоглікани. У структурних елементах щитоподібної залози щурів-інфантив експериментальної групи у досліджуваній період ми ідентифікували різні групи глікопротеїнів та виявили сіалоглікопротеїни у тироцитах екстрафолікулярних проліферативних скупчень, що можна ідентифікувати як елемент становлення синтетичної активності тироцитів.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ząbczyńska M. Glycosylation in the thyroid gland: Vital aspects of glycoprotein function in thyrocyte physiology and thyroid disorders / M. Ząbczyńska, K. Kozłowska, E. Pocheć // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (9). – P. 2792. DOI: 10.3390/ijms19092792.
2. 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.
3. 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.
4. Harrington W. E. Malaria in pregnancy shapes the development of foetal and infant immunity / W. E. Harrington, A. Kakuru, P. Jagannathan // *Parasite Immunol.* – 2019. – Vol. 41 (3). – P. e12573. DOI: 10.1111/pim.12573.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. Jonsdottir B. Are perinatal events risk factors for childhood thyroid autoimmunity? / B. Jonsdottir // *Eur. Thyroid J.* – 2017. – Vol. 6 (6). – P. 298–306. DOI: 10.1159/000479964

9. 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.

10. Owen D. L. A regulatory T cell development in the thymus / D. L. Owen, L. E. Sjaastad, M. Farrar // *J. Immunol.* – 2019. – Vol. 203 (8). – P. 2031–2041. – DOI: 10.4049/jimmunol.1900662.

11. 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.

12. Bossowski A. 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 // *Autoimmunity.* – 2016. – Vol. 49 (5). – P. 320–328. DOI: 10.1080/08916934.2016.1183654.

13. 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. Ząbczyńska M, Kozłowska K, Pocheć E. Glycosylation in the thyroid gland: vital aspects of glycoprotein function in thyrocyte physiology and thyroid disorders. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9): 2792. DOI: 10.3390/ijms19092792.
2. Hong M, Bertoletti A. Tolerance and immunity to pathogens in early life: insights from HBV infection. *Seminars in immunopathology.* 2017;39(6): 643-52.
3. 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.
4. Harrington WE, Kakuru A, Jagannathan, P. Malaria in pregnancy shapes the development of foetal and infant immunity. *Parasite Immunology.* 2019;41(3): e12573.
5. 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.
6. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev.* 2014;35(1): 59-105.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Owen DL, Sjaastad LE, Farrar MA. Regulatory T cell development in the thymus. *J Immunol.* 2019;203(8): 2031-41.
11. 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]. *Simeina med.* 2017;5(73): 20-5 [in Ukrainian].
12. 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.
13. Samimi H, Atlasi R, Parichehreh-Dizaji S, Khazaei S, Akhavan Rahnema 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): 81-590.

Отримано 20.07.21