

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ FOX-1 У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ ДЕКСАМЕТАЗОНУ

О.В. Федосєєва

Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, Україна

Ключові слова: щитоподібна залоза, дексаметазон, імуногістохімія, Fox-1-антитіла, щури.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т.25, № 3 (99). С. 124-131.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.19

E-mail: fedoseeva.ov.1@gmail.com

Мета дослідження – встановити особливості експресії та розподілу Fox-1 у паренхімі щитоподібної залози щурів у постнатальному періоді онтогенезу в нормі та після внутрішньоутробної дії дексаметазону.

Матеріал і методи. Комплексом методів морфологічного дослідження (виготовлення гістологічних серійних зрізів, оглядової мікроскопії, імуногістохімії, морфометрії та статистичної обробки) досліджена щитоподібна залоза щурів (90 тварин) лінії Вістар віком від 1-ї до 14-ї доби постнатального розвитку. У ході експерименту тваринам оперативною внутрішньоплідно підшкірно вводили розчин дексаметазону в дозі 0,05 мл у розведенні 1:40 на 18-ту добу датованої вагітності.

Результати дослідження. У щитоподібних залозах новонароджених тварин, які пренатально отримали дексаметазон, паренхіма була добре розвинена і складалася з фолікулів порожнистого колоїдного типу та поодиноких мікрофолікулів безколоїдного типу, по всій паренхімі органа спостерігалася яскрава цитоплазматична реакція з Fox-1 антитілами. У щитоподібних залозах тварин 3-ї доби життя морфологічні зміни відбувалися в усіх групах експерименту. У тварин експериментальної групи порожнисті фолікули колоїдного типу малого, середнього і великого діаметрів візуалізувалися хаотично по всьому органу, причому виявлялися великі фолікули неправильної форми з імуногістохімічною слабкою або негативною реакцією з Fox-1 антитілами у тироцитах із просвітом без колоїду, що свідчило про зниження специфічної синтетичної активності в цих тироцитах. На 7-му добу в експериментальній групі в сплосчених тироцитах перерозтягнутих фолікулів експресія Fox-1 була наявна тільки в апікальній частині. На 11-ту – 14-ту добу постнатального розвитку у щитоподібних залозах щурів, експериментально перенатально експонованих дексаметазоном, у стінці великих фолікулів зі сплосченим епітелієм починалася екстрафолікулярна проліферація тироцитів на фоні візуалізації в просвіті цих фолікулів деквамтованих клітин. У екстрафолікулярних проліферуючих тироцитах була наявна яскрава перинуклеарна і цитоплазматична Fox-1 позитивна реакція

Висновки. 1. Виявлені зміни на першу добу життя в щитоподібній залозі щурят свідчили про те, що пренатальне введення дексаметазону впливає на інтенсифікацію диференціювання не тільки структурно-функціональних одиниць – фолікулів, а й специфічного синтетичного внутрішньоклітинного апарату тироцитів, судячи за інтенсифікацію Fox-1 позитивної цитоплазматичної експресії. Таким чином, незріла пре-мРНК перетворюється на зрілу мРНК, з якої перекладаються білки щитоподібної залози, зокрема тиреоглобулін. До моменту народження цей процес в експериментальній групі сягає значного розвитку, охоплюючи всю паренхіму залози. 2. У щурів, які пренатально отримували дексаметазон, період молочного вигодовування характеризувався інтенсивними структурними змінами у щитоподібній залозі, зокрема, у тироцитах одношарового сплосченого епітелію різко змінювалася експресія Fox-1 антитіл, що потім змінювалося яскравою цитоплазматичною імуногістохімічною Fox-1 позитивною реакцією у тироцитах екстрафолікулярних проліферативних скупчень та фолікулів безколоїдного типу секреції, що є адаптивно-компенсаторним механізмом внутрішньоклітинного посилення проліферації синтезуючих органел у відповідь на перебудову значної кількості існуючих фолікулів за гіпофункціональним типом, направленою на підтримку нормального рівня функціонального стану щитоподібної залози.

Оригінальні дослідження

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ FOX-1 В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА**О.В. Федосеева****Ключевые слова:**

щитовидная железа,
дексаметазон,
иммуногистохимия, Fox-1
антитела, крысы.

Буковинский медицинский
вестник. 2021. Т25, № 3
(99). С. 124-131.

Цель исследования – установить особенности экспрессии и распределения Fox-1 в паренхиме щитовидной железы крыс в постнатальном периоде онтогенеза в норме и после внутриутробного воздействия дексаметазона.

Материал и методы. Комплексом методов морфологического исследования (изготовление гистологических серийных срезов, обзорной микроскопии, иммуногистохимии, морфометрии и статистической обработки) исследована щитовидная железа крыс (90 животных) линии Вистар в возрасте от 1-ой до 14-ой суток постнатального развития. В ходе эксперимента животным оперативно внутрибрюшно подкожно вводили раствор дексаметазона в дозе 0,05 мл в разведении 1:40 на 18-ые сутки датированной беременности.

Результаты исследования. В щитовидных железах новорожденных животных, которые пренатально получили дексаметазон, паренхима была хорошо развита и состояла из полостных фолликулов коллоидного типа и одиночных микрофолликулов безколлоидного типа, по всей паренхиме органа наблюдалась яркая цитоплазматическая реакция с Fox-1 антителами. В щитовидной железе животных третьих суток жизни морфологические изменения происходили во всех группах эксперимента. У животных экспериментальной группы полостные фолликулы коллоидного типа малого, среднего и большого диаметра хаотично визуализировались по всему органу, причем обнаруживались крупные фолликулы неправильной формы с иммуногистохимически слабой или отрицательной реакцией с Fox-1-антителами в тироцитах с просветом без коллоида, что свидетельствовало о снижении специфической синтетической активности в этих тироцитах. На седьмой день в экспериментальной группе в уплощенных тироцитах перерастянутых фолликулов экспрессия Fox-1 присутствовала только в апикальной части. На 11-14-ые сутки постнатального развития в щитовидной железе крыс, экспериментально перенатально инъектированных дексаметазоном, в стенке крупных фолликулов с уплощенным эпителием начиналась экстрафолликулярная пролиферация тироцитов на фоне визуализации в просвете этих фолликулов десквамированных клеток. В экстрафолликулярных пролиферирующих тироцитах присутствовала яркая перинуклеарная и цитоплазматическая Fox-1 положительная реакция.

Выводы. 1. Выявленные изменения в первые сутки жизни в щитовидной железе крысят свидетельствовали о том, что пренатальное введение дексаметазона влияет на интенсификацию дифференцировки не только структурно-функциональных единиц – фолликулов, но и специфического синтетического внутриклеточного аппарата тироцитов, судя по интенсификации Fox-1 положительной цитоплазматической экспрессии по сравнению с контролем. Таким образом, незрелая пре-мРНК превращается в зрелую мРНК, с которой переводятся белки щитовидной железы, в частности тиреоглобулин. До момента рождения этот процесс в экспериментальной группе достигает значительного развития, охватывая всю паренхиму железы. 2. У крыс, которые пренатально получали дексаметазон, период молочного вскармливания характеризовался интенсивными структурными изменениями в щитовидной железе, в частности внутриклеточно в тироцитах однослойного уплощенного эпителия резко уменьшалась экспрессия Fox-1-антител, которая потом изменялась яркой цитоплазматической иммуногистохимически Fox-1 положительной реакцией в тироцитах экстрафолликулярных пролиферативных скоплений и фолликулов безколлоидного типа секреции, что является адаптивно-компенсаторным механизмом внутриклеточного усиления пролиферации синтетических органелл в ответ на перестройку значительного количества существующих фолликулов по гипофункциональному типу, направленного на поддержание

нормального уровня функционального состояния щитовидной железы.

FEATURES OF THE EXPRESSION OF FOX-1 IN RAT'S THYROID AFTER PRENATAL DEXAMETHASONE ACTION**O.V. Fedosieieva**

Key words: thyroid gland, dexamethasone, rats, immunohistochemistry, Fox-1 antibodies.

Bukovinian Medical Herald. 2021. V.25, № 3 (99). P. 124-131.

The purpose of the work was to establish the features of Fox-1 expression and distribution in the parenchyma of the thyroid gland of rats in the postnatal period of ontogeny in the norm and after intrauterine action of dexamethasone.

Material and methods: thyroid gland of rats (162 animals) of the Wistar line at the age from 1 to 14 days of postnatal development. Experimentally, the animals were injected intrauterinely with a solution of dexamethasone at a dose of 0.05 ml at a dilution of 1:40 on the 18th day of the dated pregnancy. The material was examined using a set of methods of morphological studies (production of histological serial sections, survey microscopy, morphometry, immunohistochemistry and statistical processing).

Results of the research. In the thyroid glands of neonatal prenatal dexamethasone, the parenchyma was well developed and consisted of hollow colloid-type follicles and single colloid-type microfollicles, and a bright cytoplasmic reaction with Fox-1 antibodies was observed throughout the organ parenchyma. In the thyroid glands of animals of the 3rd day of life, morphological changes occurred in all groups of the experiment. In animals of the experimental group, hollow follicles of colloidal type of small, medium and large diameter were chaotically visualized throughout the body, and large follicles of irregular shape with immunohistochemical weak or negative reaction with Fox-1 antibodies in thyrocytes and lumen without colloidal evidence, which detected a decrease in the specific synthetic activity in these thyrocytes. On day 7 in the experimental group in the flattened thyrocytes of overstretched follicles, the expression of Fox-1 was present only in the apical part. On days 11-14 of postnatal development in the thyroid glands of rats experimentally prenatally exposed to dexamethasone in the wall of large follicles with flattened epithelium began extrafollicular proliferation of thyrocytes on the background of visualization in the lumen of these follicles desquamated cells. Intensive perinuclear and cytoplasmic Fox-1 positive reaction was present in extrafollicular proliferating thyrocytes.

Conclusions. 1. The detected changes in the first day of life in the thyroid gland of rats indicated that prenatal administration of dexamethasone affects the intensification of differentiation not only structural and functional units - follicles, but also a specific synthetic intracellular apparatus of thyrocytes, judging by the intensification of Fox-1. Thus, immature pre-mRNA is converted into mature mRNA, from which thyroid proteins, in particular thyroglobulin, are translated. By the time of birth, this process in the experimental group reaches a significant development, covering the entire parenchyma of the gland. 2. In rats prenatally receiving dexamethasone, the period of lactation was characterized by intense structural changes in the thyroid gland, in particular intracellularly in thyrocytes of monolayer flattened epithelium, the expression of Fox-1 antibodies was sharply reduced, which was then replaced by a bright cytoplasmic reaction in proliferative clusters and follicles of colloidal type of secretion, which is an adaptive-compensatory mechanism of intracellular enhancement of proliferation of synthesizing organelles in response to the restructuring of a significant number of existing follicles by hypofunctional type, aimed at maintaining normal levels of thyroid function.

Вступ. Уявлення про будову та функцію щитоподібної залози були сформовані у процесі тривалої історії її вивчення. Щитоподібна залоза має велике значення для нормальної життєдіяльності організму і є найбільшим ендокринним органом, який серед залоз внутрішньої секреції з'являється першим у процесі ембріогенезу. В останні

десятиріччя поширеність патологій щитоподібної залози різного генезу серед населення світу досягла критичних масштабів [1, 2]. Дискусійним питанням в акушерстві на сьогодні залишається питання використання глюкокортикоїдів під час вагітності,

адже вони можуть як позитивно, так і негативно впливати на процеси морфогенезу органів та бути причиною виникнення патологічних станів у постнатальному періоді [3, 4, 5]. Відомо, що потрапляння кортизолу від матері до плода через плаценту контролюється за допомогою ферментів, що продукуються останньою. Проте синтетичні глюкокортикоїди, такі як дексаметазон, можуть вільно проходити через гемоплацентарний бар'єр та спричиняти зміни в постнатальному імунитеті та виникнення хвороб у майбутньому [6, 7, 8]. Сучасні експериментальні та технічні можливості дослідження органа надали інформацію про структурно-функціональні особливості щитоподібної залози та чисельні взаємозв'язки її структур на різних рівнях організації. Fox-1, також відомий як A2BP, A2BP1 або HRNBP1, - це 397 амінокислотний білок, який локалізується як в ядрі, так і в цитоплазмі і містить один домен RRM. Виражаючись переважно в м'язовій та нервовій тканинах, Fox-1 взаємодіє з атаксином-2 і функціонує як РНК-зв'язуючий білок, який регулює альтернативні процеси сплайсингу, зв'язуючись з елементами ДНК 5'-UGCAUGU-3'. Внаслідок альтернативних процесів сплайсингу, існує безліч ізоформ Fox-1. Ген, що кодує Fox-1, відображається в хромосомі людини 16, яка кодує понад 900 генів і становить майже 3% геному людини [9, 10], але особливості його імуногістохімічної експресії в щитоподібній залозі, особливо при морфологічних змінах, недостатньо вивчені. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень з приводу впливу пренатальних чинників та глюкокортикоїдів на щитоподібну залозу [11, 12, 13, 14, 15, 16], відсутні дані з пренатального впливу глюкокортикоїдів на особливості експресії Fox-1 у щитоподібній залозі в постнатальному періоді життя, як маркеру оцінки стану синтетичного апарату тиреоцитів у динаміці. Отже, питання щодо пренатального впливу дексаметазону на процеси морфологічних змін щитоподібної залози в постнатальному періоді життя є вкрай важливим експериментальним підґрунтям для розуміння рівнів впливу та вдосконалення знань для практичної медицини.

Мета роботи – встановити особливості експресії та розподілу Fox-1 у паренхімі щитоподібної залози щурів у постнатальному періоді онтогенезу в нормі та після внутрішньоутробної дії дексаметазону.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були щитоподібні залози 90 білих лабораторних щурів лінії Wistar з 1-ї по 14-ту доби життя. Тварин отримано з віварію ПП «Біомодельсервіс» (м. Київ). Щурів утримували в умовах віварію в акрилових клітках об'ємом 300 см³ по 4-5 тварини в кожній та вільним доступом до води на стандартному раціоні харчування. До і під час експерименту щури знаходились в однакових умовах: у віварію при t 20-25°C, вологості не більше 50%, об'ємі повітрообміну (витяг-приплив) 8:10, у світловому режимі день-ніч. Тварини за поведінкою і загальним станом були

здорові. Умови догляду за тваринами відповідали нормам "Міжнародних рекомендацій для проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин". Також у роботі дотримувались правил та норм встановлених "Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях" (Страсбург, 18.03.86р.) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 № 3447- IV, редакція від 09.12.2015, підстава 766-19).

Тварин було розподілено на три групи: I група – інтактні щури; II група – контрольна, тваринам якої на 18-ту добу датованої вагітності черезматково черезоболонково підшкірно у міжлопаткову ділянку вводили 0,9% фізіологічний розчин у кількості 0,05 мл; III група – експериментальна група, тваринам якої під час лапаротомії шляхом крізьматкової крізьоболонкової підшкірної ін'єкції у міжлопаткову ділянку вводили розчин дексаметазону в дозі 0,05 мл у розведенні 1:40 внутрішньоплідно на 18-ту добу датованої вагітності (патент України №112288). В експериментальних підгрупах використана припустима, загальноприйнята кількість тварин для статистичної обробки і отримання достовірних результатів – по 6 тварин.

Щитоподібну залозу з ділянкою трахеї вилучали на 1-, 3-, 7-, 11-, 14-ту доби життя, фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну протягом доби. Препарати заливали у парафінові блоки загальноприйнятим методом. Гістологічні зрізи товщиною 4,0 мкм забарвлювали гематоксином і еозином та імуногістохімічно із застосуванням моноклональних антитіл до Fox-1.

Для імуногістохімічного дослідження використовували моноклональні антитіла Fox-1 Antibody (A-12) фірми Santa Cruz Biotechnology, Inc. (США) із застосуванням методу непрямого забарвлення імунопероксидазою за допомогою кон'югованих HRP мишачих IgG-зв'язуючих білків, m-IgGκ BP-HRP, з подальшою інкубацією в субстраті пероксидази та суміші хромогену DAB-3-діамінобензидину тетраклориду та дозбарвленням ядер гематоксином Майєра, дегідратацією, просвітленням та заключенням у бальзам. Імуногістохімічне дослідження виконано відповідно протоколу, рекомендованого фірмою-виробником.

Результат розцінювали як позитивний при випаданні солей хромогену у вигляді специфічної реакції (ядерна, цитоплазматична реакція залежно від локалізації антигену). Інтенсивність відкладення бензидинові мітки оцінювали в балах за такою градацією: «0» - відсутня реакція, світло – жовте забарвлення. «1» - слабка реакція - світло – коричневе забарвлення; «2» - помірна реакція – коричневе забарвлення. «3» - інтенсивна реакція – темно-коричневе забарвлення. Проміжні відтінки позначали 0,5; 1,5 та 2,5 бала відповідно. Для оцінки результатів імуногістохімічної реакції з Fox-1 підраховували відсоток імунозабарвлених клітин:

Оригінальні дослідження

підрахунок проводився в програмі Zeiss Zen (2011) при збільшенні у 400 разів (окуляр - 10, об'єктив - 40). Рівень експресії розцінювали як низький за наявності менш ніж 25% імунозabarвлених клітин у стандартизованому полі зору, як середній – за наявності 25-75% імунозabarвлених клітин, та як високий – за наявності понад 75% імунозabarвлених клітин у полі зору.

З метою контролю методу була проведена серія досліджень з використанням позитивних і негативних зразків, які слугували еталонами.

Морфометрію та фотодукування досліджуваних об'єктів виконано з використанням мікроскопа «Primo Star» (Carl Zeiss, Німеччина) з використанням камери AxioCam, комплекс морфометричних досліджень виконується за допомогою програми Zeiss Zen (2011).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою статистичного пакета «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft Inc.), програма Excel (Microsoft Office, USA). Всі результати досліджень фіксувалися в журналах та протоколах первинної документації, а також з використанням електронних носіїв інформації. Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Обчислювали медіану, нижній та верхній квартилі, дані представляли у вигляді Me (Q1; Q3). Достовірність відмінностей між середніми оцінювали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента при нормальному та вважали статистично значущою при рівні достовірності не менше 95%. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У щитоподібних залозах новонароджених тварин, які пренатально отримали дексаметазон, паренхіма була добре розвинена і складалася з фолікулів порожнистого колоїдного типу та поодиноких мікрофолікулів безколоїдного типу. У тироцитах, незалежно від розмірів фолікулів та розташування у частці (периферійна чи центральна частини), по всій паренхімі органа спостерігалася яскрава цитоплазматична реакція з Fox-1 антитілами. Імуногістохімічно Fox-1 позитивна цитоплазматична експресія у більшості тироцитів спостерігалась по всій цитоплазмі, зрідка – в апікальній частині тироцитів, що свідчило про інтенсивний розвиток білок-синтезуючого апарату. Картина розподілу імуногістохімічної Fox-1 позитивної реакції в тироцитах фолікулів щитоподібних залоз контрольної та інтактної груп була мозаїчною і візуалізувалася переважно у тироцитах периферичних фолікулів, причому була як ядерна, так і цитоплазматична позитивна реакція з Fox-1-антитілами. Порівнюючи результати імуногістохімічного дослідження з Fox-1-антитілами між групами, слід зазначити, що пренатальне введення дексаметазону впливає на інтенсифікацію

диференціювання не тільки структурно-функціональних одиниць – фолікулів, а й специфічного синтетичного внутрішньоклітинного апарату тироцитів (табл.), оскільки під час дозрівання мРНК, екзони, які кодуєть синтез тироглобуліну, зв'язуються саме завдяки Fox-1. Таким чином, незріла пре-мРНК перетворюється на зрілу мРНК, з якої перекладаються білки щитоподібної залози, зокрема тиреоглобулін. І до моменту народження цей процес в експериментальній групі сягає значного розвитку, охоплюючи всю паренхіму залози.

Таблиця

Показники експресії Fox-1 у фолікулярних тироцитах щурів молочного періоду вигодовування контрольної та експериментальної груп

Вік тварин	Контроль, %	Експеримент, %	Значення p
1-ша доба	25,70 (18,27; 30,42)	34,47 (20,43; 42,34)	$p < 0,05$
3-тя доба	28,79 (19,25; 34,84)	21,63 (16,22; 28,54)	$p < 0,05$
7-ма доба	34,67 (26,63; 40,57)	22,67 (16,16; 25,36)	$p < 0,05$
11-та доба	44,53 (36,28; 50,21)	30,68 (19,63; 39,21)	$p < 0,05$
14-та доба	48,45 (35,15; 55,92)	33,20 (19,13; 40,38)	$p < 0,05$

Примітка: $p < 0,05$ – статистично значуща різниця.

У щитоподібних залозах тварин на 3-тю добу постнатального періоду морфологічні зміни відбувалися в усіх групах експерименту (див. табл.). Так, у тварин експериментальної групи, які були пренатально експановані дексаметазоном, порожнисті фолікули колоїдного типу малого, середнього і великого діаметрів візуалізувалися хаотично по всьому органу, причому виявлялися великі фолікули неправильної форми з імуногістохімічною слабкою або негативною реакцією з Fox-1-антитілами у тироцитах і просвітом без колоїду, що свідчило про зниження специфічної синтетичної активності в цих тироцитах. У щитоподібних залозах тварин контрольної та інтактної груп були наявні фолікули, заповнені колоїдом з мозаїчною цитоплазматичною та ядерною експресією Fox-1 антитіл у тироцитах. У більшості фолікулів периферійної частини щитоподібної залози у тироцитах спостерігалась яскрава цитоплазматична реакція з Fox-1-антитілами.

Слід зазначити, що на 7-й день постнатального періоду життя при оглядовій мікроскопії імуногістохімічно оброблених зрізів щитоподібних

залоз тварин інтактною та контрольної груп з використанням Fox-1 антитіл, виявлення експресії Fox-1 було рівномірним по всій площі (рис.), а в експериментальній групі в сплосчених тироцитах перерозтягнутих фолікулів експресія Fox-1 визначалась тільки в апікальній частині. За рахунок мозаїчного розташування фолікулів зі сплосченим тироїдним епітелієм по всій паренхімі залози, при оглядовій мікроскопії виявлені локації фолікулів зі зниженою Fox-1 експресивною активністю, що свідчить про зниження вмісту синтетичних органел у таких клітинах та перебудові гормон-утворюючих процесів, оскільки перерозтягнення фолікулів свідчить про порушення резорбційної функції тироцитів.

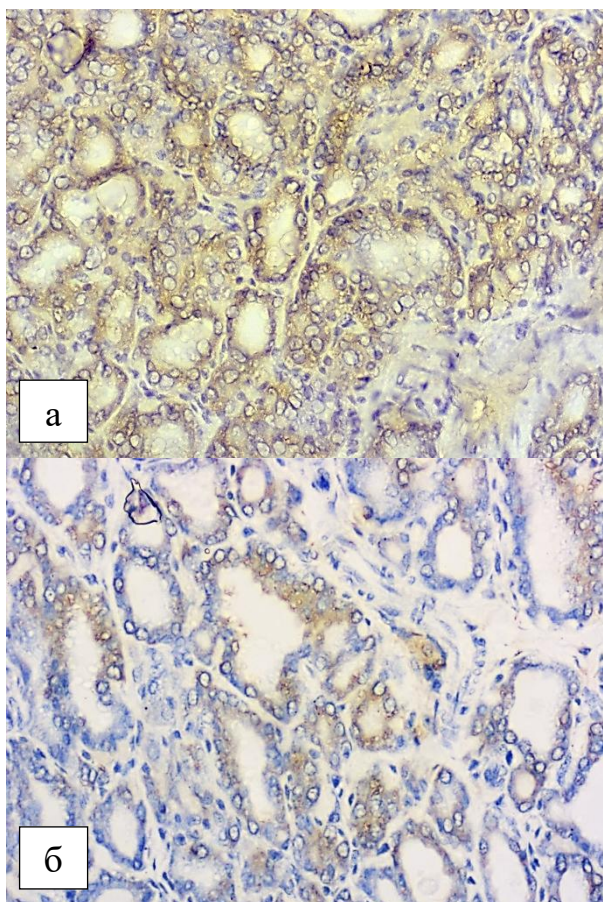


Рис. Імуногістохімічна реакція з Fox-1 антитілами у щитоподібній залозі щурів 14-ї доби життя контрольної (а) та експериментальної (б) груп. Дозабарвлювання ядер гематоксилином Майєра. Збільшення: $\times 400$

На 11-14-ту доби постнатального розвитку в щитоподібних залозах щурів, експериментально пренатально експонованих дексаметазоном, у стінці великих фолікулів зі сплосченим епітелієм починалася екстрафолікулярна проліферація тироцитів на фоні візуалізації в просвіті цих фолікулів десквамованих клітин. У екстрафолікулярних проліферуючих тироцитах була

наявна яскрава перинуклеарна і цитоплазматична Fox-1 позитивна реакція (рис. б). Така гістологічна картина була по всій паренхімі щитоподібної залози. У кубічних тироцитах фолікулів безколоїдного типу секреції Fox-1 експресія яскраво візуалізувалася в цитоплазмі клітин, що характерно для інтенсифікації білок-синтетичних процесів та внутрішньоклітинної проліферації синтетичних органел тироцитів. Водночас у щитоподібній залозі щурів інтактною і контрольної груп спостерігалась яскрава позитивна цитоплазматична та ядерна експресія Fox-1-антитіл у більшості фолікулярних тироцитів.

Висновки. 1. Виявлені на першу добу життя зміни в щитоподібній залозі щурят свідчать про те, що пренатальне введення дексаметазону впливає на інтенсифікацію диференціювання не тільки структурно-функціональних одиниць – фолікулів, а й специфічного синтетичного внутрішньоклітинного апарату тироцитів, судячи за інтенсифікацію Fox-1 позитивної цитоплазматичної експресії. Таким чином, незріла пре-мРНК перетворюється на зрілу мРНК, з якої перекладаються білки щитоподібної залози, зокрема тиреоглобулін. До моменту народження цей процес в експериментальній групі сягає значного розвитку, охоплюючи всю паренхіму залози.

2. У щурів, які пренатально отримували дексаметазон, період молочного вигодовування характеризувався інтенсивними структурними змінами в щитоподібній залозі, зокрема внутрішньоклітинно в тироцитах одношарового сплосненого епітелію різко зменшувалась експресія Fox-1 антитіл, що потім змінювалося яскравою цитоплазматичною імуногістохімічною Fox-1 позитивною реакцією у тироцитах екстрафолікулярних проліферативних скупчень та фолікулів безколоїдного типу секреції, що є адаптивно-компенсаторним механізмом внутрішньоклітинного посилення проліферації синтезуючих органел у відповідь на перебудову значної кількості існуючих фолікулів за гіпофункціональним типом, спрямованого на підтримку нормального рівня функціонального стану щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо за доцільне дослідити особливості морфогенезу щитоподібної залози щурів за умов пренатальної дії дексаметазону на більш пізніх строках розвитку, оскільки це дасть повну картину компенсаторно-приспосувальних реактивних механізмів морфологічних перетворень у щитоподібній залозі.

Список літератури

1. Ткаченко ВІ, Максимець ЯА, Видиборець НВ, Коваленко ОФ. Аналіз поширеності тироїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007-2017 рр. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):272-77.
2. Чукур ОО. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;4:19-25. <http://doi.org/10.11603/>

Оригінальні дослідження

[1681-2786.2018.4.10020](https://doi.org/10.1681-2786.2018.4.10020).

3. Elsnosy E, Shaaban OM, Abbas AM, Gaber HH, Darwish A. Effects of antenatal dexamethasone administration on fetal and uteroplacental Doppler waveforms in women at risk for spontaneous preterm birth. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017;22(1):13-7. DOI: 10.1016/j.mefs.2016.09.007.

4. Haram K, Mortensen JH, Magann EF, Morrison JC. Antenatal corticosteroid treatment: factors other than lung maturation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(12):1437-41. DOI: 10.1080/14767058.2016.1219716.

5. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(7):391-402. DOI: 10.1038/nrendo.2014.73.

6. Rizzo LF, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina*. 2017;77(5):394-404.

7. Ahmed RG. Gestational dexamethasone alters fetal neuroendocrine axis. *Toxicol Lett*. 2016;258:46-54. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.05.020.

8. Ahmed RG. Letter: gestational dexamethasone may be at higher risk for thyroid disease developing peripartum. *Open Journal Of Biomedical & Life Sciences (Ojbili)*. 2017;3(2):01-06.

9. Kristensen B, Hegedüs L, Madsen HO, Smith TJ, Nielsen CH. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(1):58-69. DOI: 10.1111/cei.12557.

10. Li L, Jia C, Li X, Wang F, Wang Y, Chen Y, et al. Molecular and clinical characteristics of congenital hypothyroidism in a large cohort study based on comprehensive thyroid transcription factor mutation screening in Henan. *Clin Chim Acta*. 2021;518:162-69. DOI: 10.1016/j.cca.2021.03.015.

11. Asztalos E. Antenatal Corticosteroids: A Risk Factor for the Development of Chronic Disease. *J Nutr Metab*. 2012;2012:930591. DOI: 10.1155/2012/930591.

12. Dawood MM, Alkalby JM. Effect of treatment with dexamethasone on thyroid function in lactating female rats. *Basrah Journal of Veterinary Research*. 2020;19(1):331-45.

13. Elmahdi B, Hassan M, El-Bahr S. Effect of prednisolone on thyroid and gonadotrophic hormones secretion in male domestic rabbits. *Thyroid Research and Practice*. 2016;13(3):136-39. DOI: 10.4103/0973-0354.193135.

14. Abdel Gawad FA, El-Shaarawy EA, Arsanyos SF, Abd El-Galil TI, Awes GN. Can constant light exposure affect the thyroid gland in prepubertal male albino rats? Histological and ultrastructural study. *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;78(2):297-306.

15. Волошин МА, Сап'янова ОК, Кіреєнкова КВ. Вікові зміни щитоподібної залози білих щурів після дії гідрокортизону на організм. *Український медичний альманах*. 2012;15(6):190-91.

16. Fedosieieva OV. Morphogenesis of rat's thyroid gland in preweaning period after prenatal influence of staphylococcal toxoid. *World of Medicine and Biology*. 2020;3:230-34. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-230-234.

References

1. Tkachenko VI, Maksymets' YaA, Vydobrets' NV, Kovalenko OF. Analiz poshyrenosti tyreoidnoi patolohii ta zakhvoriuvanosti na nei sered naselennia Kyivs'koi oblasti ta Ukrainy za 2007-2017 rr [Analysis of the prevalence of thyroid pathology and its incidence among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007-2017]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichniy zhurnal*. 2018;14(3):272-77. (in

Ukrainian).

2. Chukur OO. Dynamika zakhvoriuvanosti y poshyrenosti patolohii schytopodibnoi zalozy sered dorosloho naselennia Ukrainy [Dynamics of morbidity and prevalence of thyroid pathology among the adult population of Ukraine]. *Visnyk sotsial'noi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy*. 2018;4:19-25. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10020>.

3. Elsnosy E, Shaaban OM, Abbas AM, Gaber HH, Darwish A. Effects of antenatal dexamethasone administration on fetal and uteroplacental Doppler waveforms in women at risk for spontaneous preterm birth. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017;22(1):13-7. DOI: 10.1016/j.mefs.-2016.09.007.

4. Haram K, Mortensen JH, Magann EF, Morrison JC. Antenatal corticosteroid treatment: factors other than lung maturation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(12):1437-41. DOI: 10.1080/14767058.2016.1219716.

5. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(7):391-402. DOI: 10.1038/nrendo.2014.73.

6. Rizzo LF, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina*. 2017;77(5):394-404.

7. Ahmed RG. Gestational dexamethasone alters fetal neuroendocrine axis. *Toxicol Lett*. 2016;258:46-54. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.05.020.

8. Ahmed RG. Letter: gestational dexamethasone may be at higher risk for thyroid disease developing peripartum. *Open Journal Of Biomedical & Life Sciences (Ojbili)*. 2017;3(2):01-06.

9. Kristensen B, Hegedüs L, Madsen HO, Smith TJ, Nielsen CH. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(1):58-69. DOI: 10.1111/cei.12557.

10. Li L, Jia C, Li X, Wang F, Wang Y, Chen Y, et al. Molecular and clinical characteristics of congenital hypothyroidism in a large cohort study based on comprehensive thyroid transcription factor mutation screening in Henan. *Clin Chim Acta*. 2021;518:162-69. DOI: 10.1016/j.cca.2021.03.015.

11. Asztalos E. Antenatal Corticosteroids: A Risk Factor for the Development of Chronic Disease. *J Nutr Metab*. 2012;2012:930591. DOI: 10.1155/2012/930591.

12. Dawood MM, Alkalby JM. Effect of treatment with dexamethasone on thyroid function in lactating female rats. *Basrah Journal of Veterinary Research*. 2020;19(1):331-45.

13. Elmahdi B, Hassan M, El-Bahr S. Effect of prednisolone on thyroid and gonadotrophic hormones secretion in male domestic rabbits. *Thyroid Research and Practice*. 2016;13(3):136-39. DOI: 10.4103/0973-0354.193135.

14. Abdel Gawad FA, El-Shaarawy EA, Arsanyos SF, Abd El-Galil TI, Awes GN. Can constant light exposure affect the thyroid gland in prepubertal male albino rats? Histological and ultrastructural study. *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;78(2):297-306.

15. Voloshyn MA, Sap'ianova OK, Kireienkova KV. Vikovi zminy schytopodibnoi zalozy bilykh schuriv pislia dii hidrokortyzonu na orhanizm [Age-related changes in the thyroid gland of white rats after the action of hydrocortisone on the body]. *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh*. 2012;15(6):190-91. (in Ukrainian).

16. Fedosieieva OV. Morphogenesis of rat's thyroid gland in preweaning period after prenatal influence of staphylococcal toxoid. *World of Medicine and Biology*. 2020;3:230-34. DOI:

10.26724/2079-8334-2020-3-73-230-234.

Відомості про автора

Федосеева Ольга Віталіївна – канд. мед. наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторе

Федосеева Ольга Витальевна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина.

Information about the author

Fedosieieva Olha Vitaliivna – Ph.D., Associate Professor of Histology, Cytology and Embryology Department of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Надійшла до редакції 14.06.21
Рецензент – проф. Цигикало О.В.
© О.В. Федосеева, 2021