УДК: 611.43-018.1:[615.357:577.175.5:611.013]].088.6:599.323.4

Дослідження динаміки кількості та топографії LCA$^+$-дендритних клітин у тимусі щурів у ранньому післянатальному періоді в нормі та після пренатального введення дексаметазону

М. А. Волошин, Є. О. Аравіцький, О. Г. Кущ

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: LCA+-дендритні клітини, дексаметазон, тимус.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 348–352

DOI: 10.14739/2310-1237.2017.3.118757

E-mail: aravitskiyevgeniy@i.ua

Мета роботи – вивчити особливості динаміки LCA$^+$-дендритних клітин тимуса новонароджених щурів у постнатальному періоді після введення у внутрішньоутробному періоді дексаметазону.

Матеріали та методи. Вивчали тимус 144 білих нелінійних щурів на 1–3, 5, 9, 14, 21, 30 добу після народження. Виділені 3 групи по 48 щурів у кожній: 1 – інтактна група; 2 – експериментальна група щурів, яким на 18 добу пренатального періоду черезматково, черезоболонково, внутришньоплідно введено 0,05 мл дексаметазону (в розведенні 1:40), 3 – контрольна група щурів, яким вводили 0,05 мл 0,9 % NaCl за методом М. А. Волошина. Для вивчення особливостей розподілу дендритних клітин у тимусі, що несуть рецептори до α-D манози, використовували лектин сочевиці (LCA) з застосуванням стандартних наборів НВО «Лектинотест».

Результати. Встановлено, що максимальний вміст LCA$^+$-дендритних клітин тимуса в інтактній (3,92 ± 0,65), експериментальній (3,41 ± 0,49) і контрольній (4,07 ± 0,53) групах припадає на першу добу після народження. Мінімальна кількість LCA$^+$-дендритних клітин виявлена на 5 добу в інтактній (1,88 ± 0,37) і контрольній (1,73 ± 0,34) групах, а в експериментальній групі їхній мінімум (2,35 ± 0,48) визначається тільки на 30 добу після народження. У експериментальній групі з 5 по 9 добу спостерігається вірогідно більша кількість LCA$^+$-дендритних клітин, ніж у групах порівняння.

Висновки. Введення дексаметазону на 18 добу пренатального періоду призводить до вірогідного збільшення вмісту LCA$^+$-дендритних клітин в експериментальних щурів із 5 по 9 добу життя. Це опосередковано збігається зі збільшенням кількості лімфоцитів, таких, що гинуть і мітотично поділяються, в тимусі щурів у постнатальному періоді.

Ключевые слова: LCA+-дендритные клетки, дексаметазон, тимус.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 348–352

Исследование динамики количества и топографии LCA$^+$-дендритных клеток в тимусе крыс в раннем постнатальном периоде в норме и после пренатального введения дексаметазона

Н. А. Волошин, Е. О. Аравицкий, О. Г. Кущ

Цель работы – изучить особенности динамики LCA$^+$-дендритных клеток тимуса новорожденных крыс в постнатальном периоде после введения во внутриутробном периоде дексаметазона.

Материалы и методы. Исследовали тимус 144 белых нелинейных крыс на 1–3, 5, 9, 14, 21, 30 сутки после рождения. Выделены 3 группы по 48 крыс в каждой: 1 – интактная группа; 2 – экспериментальная группа крыс, которым на 18 сутки пренатального периода чрезматочно, чрезоболочечно, внутриплодно введено 0,05 мл дексаметазона (в разведении 1:40), 3 – контрольная группа крыс, которым вводили 0,05 мл 0,9 % NaCl по методу Н. А. Волошина. Для изучения особенностей распределения дендритных клеток в тимусе, несущих рецепторы к α-D маннозе, использовали лектин чечевицы (LCA) с применением стандартных наборов НПО «Лектинотест».

Результаты. Установлено, что максимальное содержание LCA$^+$-дендритных клеток тимуса в интактной (3,92 ± 0,65), экспериментальной (3,41 ± 0,49) и контрольной (4,07 ± 0,53) группах приходится на первые сутки после рождения. Минимальное количество LCA$^+$-дендритных клеток обнаружено на 5 сутки в интактной (1,88 ± 0,37) и контрольной (1,73 ± 0,34) группах, а в экспериментальной группе их минимум (2,35 ± 0,48) определяется только на 30 день после рождения. В экспериментальной группе с 5 по 9 день определяется достоверно большее количество LCA$^+$-дендритных клеток, чем в группах сравнения.

Выводы. Введение дексаметазона в пренатальном периоде приводит к достоверному увеличению содержания LCA$^+$-дендритных клеток в экспериментальной группе с 5 по 9 сутки жизни, что косвенно совпадает с увеличением количества гибнущих и митотически делящихся лимфоцитов в тимусе крыс в постнатальном периоде.

Key words: LCA+-dendritic cells, dexamethasone, thymus gland.

Pathologia 2017; 14 (3), 348–352

Determination of the quantity and topography dynamics of the LCA$^+$-dendritic cells in rat thymus in early postnatal period in norm and after the prenatal administration of the dexamethasone

M. A. Voloshyn, Ye. O. Aravitskiy, O. G. Kushch

Purpose was to study the dynamics of LCA$^+$-dendritic thymus cells in newborn rats in the postnatal period after administration of dexamethasone in the intrauterine period.

Materials and methods. The study was performed on 144 white nonlinear rats on the 1st–3rd, 5th, 9th, 14th, 21st, 30th days after birth. There are 3 groups with 48 rats in each group: 1 – intact group; 2 – experimental group of rats, who received peritoneal

injection of 0.05 ml of dexamethasone (in dilution 1:40) on the 18th day of the prenatal period, and a control group of rats receiving 0.05 ml of 0.9 % NaCl according to M. A. Voloshyn. To study the dynamics of dendritic cells in the thymus carrying the α-D mannose receptors, LCA-lectin was used.

Results. It has been established that the maximum content of LCA+-dendritic thymus cells in the intact (3.92 ± 0.65), experimental (3.41 ± 0.49) and control (4.07 ± 0.53) groups occurs on the 1st day after birth. The minimum number of LCA+-dendritic cells was detected on the 5th day in the intact (1.88 ± 0.37) and control (1.73 ± 0.34) groups, and their minimum in the experimental group (2.35 ± 0.48) was determined on the 30th day after birth. In the experimental group from the 5th day to the 9th day a significantly higher number of LCA+-dendritic cells than in the comparison groups was detected.

Conclusions. The introduction of dexamethasone in the prenatal period leads to the significant increase in the LCA+-dendritic cell content in the experimental group from the 5th to the 9th day of life, which indirectly coincides with the increase in the number of peripheral and mitotic dividing lymphocytes in the thymus of rats in the postnatal period.

У ранньому постнатальному періоді відбувається адаптація новонародженого до умов довкілля, що супроводжується максимальною напругою процесів становлення імунної системи [2].

Дендритні клітини – один із ключових чинників процесу проліферації, диференціювання та селекції лімфоцитів у тимусі, впливають на формування імунологічної толерантності та імунної відповіді [6,9]. Беручи участь у зв'язуванні та презентації антигенів, вони експресують велику кількість рецепторів на цитолемі, що належать до сімейств Toll- і цитокінових рецепторів (TLR3, TLR7, TLR8, TLR10, Myd88, IL7R-α, IL10 тощо) та С-лектинів (DEC-205, Langerin/CD207, Dectin-1, Dectin-2, Mincle тощо). Рецептори сімейства С-лектинів є специфічними для вуглеводних залишків β-глюканів, α-D манози, N-ацетилглюкозаміну [8,11].

Маркером, що здатний виявляти вуглеводний залишок α-D занози, є лектин сочевиці, його можна використовувати для виявлення дендритних клітин, оскільки він міститься в цитоплазматичній мембрані та цитоплазмі цих клітин [3].

За даними О. Г Кущ, М. А. Волошина (2010), ключову роль у процесах морфогенезу відіграють вуглеводні залишки, що входять до складу глікопротеїдів рецепторів клітин і забезпечують міжклітинні, клітинно-матриксні взаємодії, в тому числі імунокомпетентних клітин. Зміна вуглеводного компонента мембранного та цитоплазматичного рецепторного апарату клітин може призвести до незворотних морфо-функціональних порушень [4].

У науковій літературі наявні суперечності щодо впливу глюкокортикоїдів на імунну систему плода. На думку M. D. Taves, A. W. Plumb, B. A. Sandkam, J. G. Van Der Gugten (2015), виживання новонароджених пов'язано з фізіологічним підвищенням рівня глюкокортикоїдів наприкінці гестаційного періоду [10]. Крім того, згідно з наказом МОЗ України, ризик передчасних пологів є показанням до призначення глюкокортикоїдів (дексаметазону) [5]. Водночас, згідно з дослідженнями R. D. Moleriu et al. (2014), K. Šitum et al. (2015), введення глюкокортикоїдів при невиношуванні вагітності не поліпшує її прогнозу та може призводити до резорбції плодів, внутрішньоутробної смерті або до значного зменшення розмірів плодів, що залишилися в живих [7,9].

Враховуючи реактивність вилочкової залози у відповідь на пренатальне введення дексаметазону, котра проявляється в чималому збільшенні незрілих лімфоцитів, що гинуть, і компенсаторному збільшенні частки клітин із фігурами мітозу, вивчення динаміки морфо-функціонального стану дендритних клітин тимуса та їхнього рецепторного профілю є актуальним [1].

Мета роботи

Вивчити особливості динаміки кількості та топографії LCA+-дендритних клітин тимуса щурів у ранньому постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону.

Матеріали і методи дослідження

Вивчили тимус 144 білих нелінійних щурів на 1–3, 5, 9, 14, 21, 30 добу після народження. Виділено 3 групи по 48 щурів у кожній: 1 – тварини інтактної групи; 2 – тварини експериментальної групи, яким на 18 добу пренатального періоду черезматково, черезоболонково, внутрішньоплідно ввели 0,05 мл дексаметазону (в розведенні 1:40), 3 – тварини контрольної групи, яким уводили 0,05 мл 0,9 % NaCl за методом М. А. Волошина. Для вивчення особливостей розподілу дендритних клітин у тимусі, що несуть рецептори до α-D манози, використовували лектин сочевиці (LCA) з застосуванням стандартних наборів НВО «Лектинотест» (м. Львів) [2]. Оброблення гістологічних зрізів здійснювали кон'югатом лектин сочевиці – пероксидаза хрону (LCA–HRP) у темряві, протягом 2 годин при температурі 200 °С після попередньої інактивації ендогенної пероксидази. Контрольні зрізи інкубували з кон'югатом LCA–HRP за присутності 0,4 % розчину манози. Для виявлення ділянок зв'язування лектину сочевиці використовували систему візуалізації діамінобензидин – перекис водню. Мікроскопічне дослідження здійснювали з використанням світлооптичного мікроскопа Carl Zeiss Primo Star (ФРН) зі збільшенням х900. Кількісний підрахунок дендритних клітин – за допомогою програми аналізу зображень AxioVision Rel. 4.8 на умовній одиниці площі, що дорівнює 1500 мкм^2 у межах кортико-медулярної зони тимуса новонароджених щурів. Статистичне опрацювання результатів виконали в програмі Statistica for Windows 10.0. Вірогідність даних оцінювали з використанням критерію Стьюдента. Порівняні результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

На першу добу після народження LCA+-клітини мають розміри 17–25 мкм, неправильну полігональну або трикутну форму з 3–6 локаціями виходу відростків. Ядра

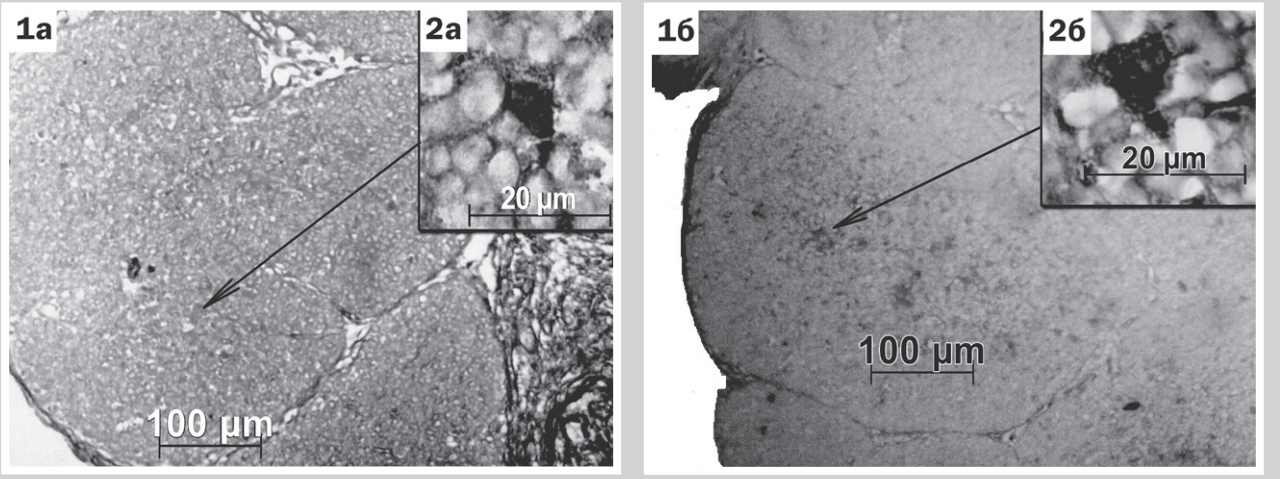

Рис. 1. Розподіл LCA⁺-дендритних клітин у кортико-медулярній зоні тимуса щурів: а) інтактної та б) експериментальної групи на першу добу постнатального періоду. 1а, 1б – зб.: ×100, 2а, 2б – зб.: ×900.

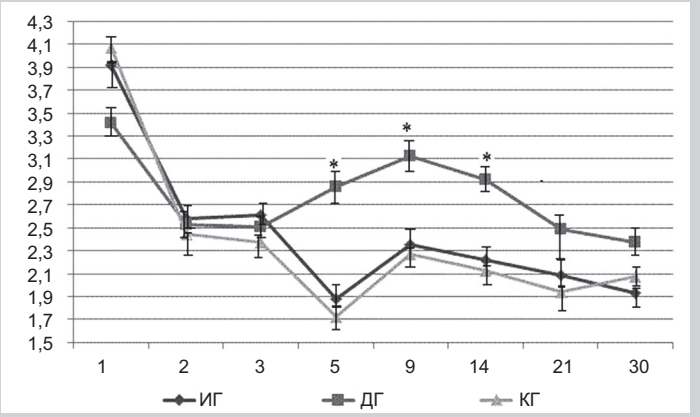

Рис. 2. Динаміка вмісту LCA⁺-дендритних клітин у тимусі щурів у постнатальному періоді.

*: різниця показника експериментальної групи вірогідна щодо інтактної та контрольної груп ($p < 0,05$); **ІГ**: група інтактних тварин; **ДГ**: група тварин, яким пренатально вводили дексаметазон; **КГ**: група контрольних тварин.

розташовані ексцентрично, світлі, мають округлу або овоїдну форму. Частинки бензидину нашаровуються на поверхні цитоплазматичної мембрани, в самій цитоплазмі утворюють дрібнопетлястий сітчастий малюнок. Дендритні клітини, що несуть рецептори до α-D-манози, локалізуються переважно на кортико-медулярній зоні, іноді утворюючи групи або ланцюжок із кількох розташованих поруч клітин унаслідок контакту між своїми відростками. У мозковій речовині тимуса їхня кількість незначна й розташовані вони хаотичніше. Ця закономірність розташування LCA⁺-дендритних клітин характерна як для груп інтактних і контрольних тварин, так і для експериментальної групи (*рис. 1*).

Введення фізіологічного розчину контрольній групі тварин не викликало вірогідних змін у тимусі порівняно з інтактною групою в усіх досліджуваних термінах. У тварин інтактної та контрольної груп щільність розподілу рецепторів до лектину сочевиці на поверхні та в цитоплазмі дендритних клітин менша (++), ніж у тварин експериментальної групи (+++/++). У всіх досліджуваних групах щурів виявляється максимальний вміст LCA⁺-дендритних клітин на умовній одиниці площі. При цьому значущих відмінностей у змісті LCA⁺-дендритних клітин між групами не виявили: тварини інтактної групи – 3,92 ± 0,65 клітини; тварини, яким пренатально вводили дексаметазон, – 3,41 ± 0,49 клітини; тварини контрольної групи – 4,07 ± 0,53 клітини на умовну одиницю площі.

На другу добу після народження зберігається виражена (+++) інтенсивність розподілу залишків α-D-манози, що є рецептором до лектину сочевиці в усіх досліджуваних групах. Також відзначається тенденція до зниження кількості LCA⁺-дендритних клітин порівняно з новонародженими щурами як в інтактній (2,58 ± 0,45), так і в експериментальній групі (2,53 ± 0,68). При цьому значущих відмінностей у розподілі бензидинової мітки до лектину сочевиці на цитолемі та в цитоплазмі дендритних клітин між досліджуваними групами не виявлено.

На третю добу після народження визначається помірна (++) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до LCA в інтактній, експериментальній і контрольній групах. Порівняно з другою добою в усіх досліджуваних групах тварин вміст LCA⁺-дендритних клітин зберігається на колишньому рівні. До того ж вміст LCA⁺-дендритних клітин та їхнє взаємне розташування залишається практично ідентичним у всіх групах тварин (*рис. 2*).

На 5 добу після народження в інтактній і контрольній групах реєструється низька щільність (+) розподілу рецепторів лектину сочевиці, а в експериментальній групі, навпаки, виявлено високу (+++) інтенсивність накопичення залишків до α-D-манози. В інтактній (1,88 ± 0,37) і контрольній (1,73 ± 0,34) групах кількість LCA⁺-дендритних клітин різко знижується порівняно з попереднім терміном спостереження. Однак в експериментальній групі зміст LCA⁺-клітин, навпаки, збільшується (2,86 ± 0,42) порівняно з 3 добою, вірогідно перевищуючи відповідний показник груп порівняння (*рис. 3*).

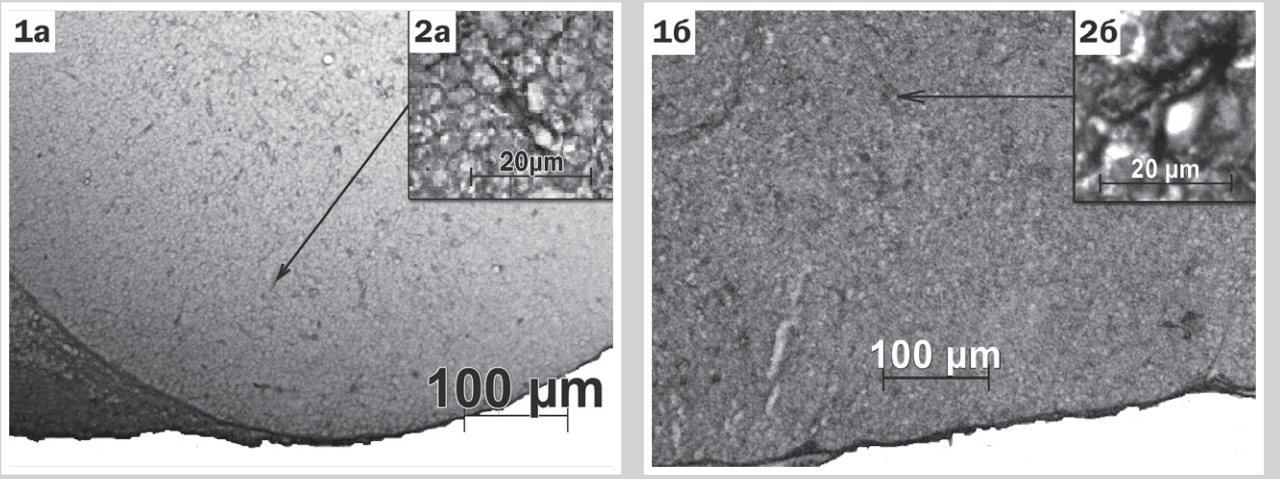

Рис. 3. Розподіл LCA+-дендритних клітин у кортико-медулярній зоні тимуса щурів: а) інтактної та б) експериментальної групи на п'яту добу постнатального періоду. 1а, 1б – зб.: ×100, 2а, 2б – зб.: ×900.

На 9 добу після народження в інтактній і контрольній групах інтенсивність розподілу рецепторів до лектинів сочевиці зберігається на низькому рівні (+), тоді як в експериментальній групі щільність розподілу рецепторів є значно вищою (+++). У інтактній, експериментальній і контрольній групах кількість дендритних клітин із LCA$^+$-позитивною цитоплазмою незначно збільшується порівняно з попереднім терміном спостереження (*рис. 2*). Але у групі щурів після пренатального введення дексаметазону кількість LCA$^+$-дендритних клітин зберігається більшою (3,13 ± 0,27, $p < 0,05$), ніж у групах порівняння.

На 14 добу після народження виявлено помірну (++) щільність розподілу рецепторів до лектину сочевиці в інтактній і контрольній групах, а в експериментальній групі інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину сочевиці вища (+++), ніж у групах порівняння. Вміст LCA$^+$-дендритних клітин поступово знижується в усіх групах тварин (*рис. 2*). При цьому у групі після пренатального введення дексаметазону їхня кількість залишається вірогідно більшою (2,92 ± 0,31), ніж в інтактній і контрольній групах.

У третій тиждень після народження в цитоплазмі та на мембрані дендритних клітин експресується помірна (++) кількість рецепторів до лектинів сочевиці в усіх досліджуваних групах. При цьому вміст LCA$^+$-дендритних клітин у тимусі інтактних і контрольних щурів залишається на колишньому рівні (*рис. 2*), як і їхня топографія, тоді як в експериментальній групі досліджувані клітини виявляються рідше (2,49 ± 0,24), ніж у попередній термін спостереження. Значущих відмінностей між групами щурів не виявили.

На 30 добу постнатального життя кількість рецепторів до лектину сочевиці на мембрані дендритних клітин знижується порівняно з 21 добою та виявляється слабка (+) інтенсивність накопичення бензидинової мітки як в експериментальній групі, так і у групах порівняння. Вміст LCA$^+$-дендритних клітин незначно знижується в усіх досліджуваних групах (*рис. 2*). У експериментальній групі зберігається тенденція до збільшення чисельності LCA$^+$-дендритних клітин.

Під час вивчення вмісту LCA$^+$-дендритних клітин у тимусі у тварин інтактної, експериментальної та контрольної груп виявлена хвилеподібна зміна їхньої кількості. Максимальна чисельність визначається в кортико-медулярній зоні тимуса всіх досліджуваних груп у першу добу після народження, що збігається з даними М. А. Волошина (2011), R. D. Moleriu (2014), а також співвідноситься з динамікою вмісту лімфоцитів, відсотком мітозів та апоптозів, вказуючи на високу функціональну активність дендритних клітин тимуса новонароджених, оскільки вони здатні стимулювати проліферацію Т-лімфоцитів [1,2]. У експериментальній групі з 5 по 9 добу визначається вірогідно більша кількість дендритних клітин із LCA$^+$-позитивною цитоплазмою, ніж у групах порівняння, що супроводжується збільшенням кількості клітин, котрі гинуть, із фігурами мітозів у тимусі щурів у ранньому постнатальному періоді [1]. Цей факт підтверджується роботами інших науковців [2,9]. Мінімальна кількість LCA$^+$-дендритних клітин виявлена на 5 добу в інтактній і контрольній групах, співвідноситься з циклічністю заселення периферичних лімфоїдних органів тимоцитами, а в експериментальній групі їхній мінімум визначається тільки на 30 добу після народження. Примітно, що за весь період спостереження кількість досліджуваних клітин в експериментальній групі змінюється незначно, наближаючись до максимального значення на 9 добу, що може показувати їхню високу функціональну активність на тлі інтенсивних процесів проліферації, диференціювання та загибелі лімфоцитів після пренатального введення дексаметазону.

Висновки

1. Введення дексаметазону на 18 добу пренатального періоду призводить до вірогідного збільшення вмісту LCA$^+$-дендритних клітин в експериментальних щурів із 5 по 9 добу життя.

2. У експериментальній групі максимальна (3,41 ± 0,49) і мінімальна (2,37 ± 0,19) кількість дендритних клітин із LCA$^+$-цитоплазмою виявлена на 1 та 30 добу постнатального життя відповідно.

3. У тварин експериментальної групи зміни в морфо-функціональному стані дендритних клітин із 5 по 14 добу постнатального періоду збігаються з процесами підвищення проліферативної активності лімфоцитів і зі зменшенням кількості клітин із картинами апоптозу в мозковій речовині.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні розподілу рецепторів до лектинів зародків пшениці та арахісу в тимусі новонароджених щурів після пренатального впливу дексаметазону.

Список літератури

[1] Аравицкий Е.О. Особенности реактивности субкапсулярной зоны тимуса после внутриутробного гормонального воздействия / Е.О. Аравицкий, Н.А. Волошин // Сучасні аспекти медицини та фармації: матеріали конференції. – 2017. – С. 5–6.

[2] Волошин М.А. Тимус новонароджених / М.А. Волошин., О.А. Григор'єва. – Запоріжжя, 2011. – 344 с.

[3] Волошин Н.А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза (обзор литературы и собственных исследований) / Н.А. Волошин, О.А. Григорьева // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11. – №2. – С. 223–237.

[4] Кущ О.Г. Методика вивчення популяції γδ-Т-лімфоцитів із використанням панелі лектинів / О.Г. Кущ, М.А. Волошин // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16. – №1. – С. 76–80.

[5] Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 р. №624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

[6] Delamarre L. Dendritic cell-targeted vaccines / L. Delamarre, L. Cohn // Frontiers in Immunology. – 2014. – №5. – P. 255–260.

[7] Insights into the mechanisms of thymus involution and regeneration by modeling the glucocorticoid-induced perturbation of thymocyte populations dynamics / R.D. Moleriu, D. Zaharie, L.C. Moatar-Moleriu, et al. // Theor Biol. – 2014. – Vol. 348(2). – P. 84–87.

[8] Sancho D. Signaling by myeloid C-type lectin receptors in immunity and homeostasis / D. Sancho, C. Reis e Sousa // Annu Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 30. – P. 491–529.

[9] Relative potencies of three glucocorticoids to induce hypoplasia of the physis and concomitant biochemical alterations in the rat / K. Šitum, K. Đurić, B. Bošnjak, et al. // Drug ChemToxicol. – 2015. – Vol. 38(3). – P. 272–277.

[10] Steroid profil in greveals widespread local regulation of glucocorticoid levels during mouse development / M.D. Taves, A.W. Plumb, B.A. Sandkam, et al. // Endocrinology. – 2015. – Vol. 156(2). – P. 511–522.

[11] The dendritic cell receptor Clec9A binds damaged cells via exposed actin filaments / J.G. Zhang, P.E. Czabotar, A.N. Policheni, et al. // Immunity. – 2012. – Vol. 36(4). – P. 646–57.

References

[1] Voloshin, N. A., & Aravickij, E. O. (2017) *Osobennosti reaktivnosti subkapsulyarnoj zony timusa posle vnutriutrobnogo gormonal´nogo vozdejstviya* [Features of the reactivity of the subcapsular zone of the thymus after intrauterine hormonal action.]. *Suchasni aspekty medytsyny ta farmatsii.* Proceedings of the Conference, (p. 5–6). Zaporizhzhia. [in Russian].

[2] Voloshyn, M. A., & Hryhorieva, O. A. (2011) *Tymus novonarodzhenykh [Thymus of newborn].* Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[3] Voloshin, N. A., & Grigor´eva, E. A. (2005). Lektiny zhivotnogo i rastitel'nogo proiskhozhdeniya: rol' v processakh morfogeneza (obzor literatury i sobstvennykh issledovanij) [Lectins of animal and plant origin: the role in the processes of morphogenesis (review of literature and own research)]. *Zhurnal AMN Ukrainy*, 11(2), 223–237. [in Russian].

[4] Kushch, O. H., & Voloshyn, M. A. (2010). Metodyka vyvchennia populiatsii γδ -T-limfotsytiv iz vykorystanniam paneli lektyniv [The methodology of the population population γδ-T– lymphocytes in the panel of lectins]. *Visnyk morfolohii*, 16(1), 76–80. [in Ukrainian].

[5] (2008) Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 03.11.2008 r. №624 Pro vnesennia zmin do nakazu MOZ Ukrainy vid 15 hrudnia 2003 roku №582 «Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv z akusherskoi ta hinekolohichnoi dopomohy», nakazu MOZ vid 31.12.2004 roku №676 «Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv z akusherskoi ta hinekolohichnoi dopomohy» [The order of the Ministry of Health of Ukraine from November, 3, 2008, №624 On Amendments to the Order of the Ministry of Health of Ukraine of December, 15, 2003 No.582 "On Approval of Clinical Protocols on Obstetric and Gynecological Aid", MOH Order of December, 31, 2004 No.676 "On Approval of Clinical Protocols on Obstetric and Gynecological Aid]. [in Ukrainian].

[6] Delamarre, L., & Cohn, L. (2014). Dendritic cell-targeted vaccines. *Frontiers in Immunology,* 5, 255–260. doi: 10.3389/fimmu.2014.00255.

[7] Moleriu, R. D., Zaharie, D., Moatar-Moleriu, L. C., Gruia, A. T., Mic, A. A., & Mic, F. A. (2014). Insights into the mechanisms of thymus involution and regeneration by modeling the glucocorticoid-induced perturbation of thymocytepopulations dynamics. *J Theor Biol*., 348(2), 84–87 doi: 10.1016/j.jtbi.2014.01.020.

[8] Sancho, D., & Reis e Sousa, C. (2012). Signaling by myeloid C-type lectin receptors in immunity and homeostasis. *Annu Rev. Immunol*. 30, 491–529. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101352.

[9] Hrvačić, B., Šitum, K., Đurić, K., Bošnjak, B., Ferenčić, Ž., Brajša, K., et al. (2015). Relative potencies of three glucocorticoids to induce hypoplasia of the physis and concomitant biochemical alterations in the rat. *Drug Chem Toxicol*., 38(3), 272–277. doi: 10.3109/01480545.2014.947502.

[10] Taves, M. D., Plumb, A. W., Sandkam, B. A., Ma, Ch., Van Der Gugten, J. G., Holmes, D. T. et al. (2012). Steroid profiling reveals widespread local regulation of glucocorticoid levels during mouse development. *Endocrinology*, 156(2), 511–22. doi: https://doi.org/10.1210/en.2013-1606.

[11] Zhang, J. G., Czabotar, P. E., Policheni, A. N., Caminschi, I., Wan, S. S., Kitsoulis, S., et al. (2012). The dendritic cell receptor Clec9A binds damaged cells via exposed actin filaments. *Immunity,* 36(4), 646–57. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.009.

Відомості про авторів:

Волошин М. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, заслужений діяч науки і техніки України.
Аравіцький Є. О., аспірант каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Кущ О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Волошин Н. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Запорожский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Аравицкий Е. О., аспирант каф. анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Кущ О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нормальной физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Voloshyn M. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical University, Honorary Scientist and Engineering Worker of Ukraine.
Aravitskiy Ye. O., PhD student, Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kushch O. G., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 26.10.2017
Після доопрацювання / Revised: 01.11.2017
Прийнято до друку / Accepted: 08.11.2017