

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-450-458

UDC 159.944.4:618.2:616.441

*Gevorkyan A. R., Bondarenko T. V., Volokhov I. V., Laryanovska Yu. B., Sergienko L. Yu., Misiura K. V.*

**THE EFFECT OF GESTATIONAL STRESS ON THE HISTOSTRUCTURE  
OF THE THYROID GLAND IN OFFSPRING**

State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine”  
(Kharkiv, Ukraine)

[ipep\\_pathohistology@ukr.net](mailto:ipep_pathohistology@ukr.net)

*In recent years, increasing attention has been paid by researchers to the relationship between maternal stress during pregnancy and the health status of the offspring born to such women. The translocation of stress effects through the maternal organism to the foetus, together with alterations in the implementation of the genetically determined programme of development of its functional systems, provides a pathogenetic basis for the occurrence of a wide range of pathologies during the child's postnatal life. Such offspring are characterised by a polyendocrine syndrome, which also includes certain alterations in thyroid status. The aim of this study is to evaluate the peculiarities of the histostructure of the thyroid gland in the offspring born to mothers subjected to socio-emotional stress throughout pregnancy. The investigation was conducted on 44 eight-month-old offspring of non-linear rats obtained from intact mothers and from gestationally stressed mothers. It has been demonstrated that prenatal stress leads to alterations in the thyroid gland structure of the offspring. In male offspring, an increase in the size of a proportion of follicles, accumulation of colloid within their lumina, a decrease in thyrocyte height, and an enlargement of extra-follicular epithelial islets in the interfollicular spaces were observed. In female offspring, the morphological pattern of the gland was complicated by manifestations of hyperplastic proliferation of the thyroid epithelium of the formed follicles, as well as of the extrafollicular epithelium, with the appearance of islets of thyroid epithelium in which colloid gradually accumulated and which subsequently transformed into mature follicles. In addition, Sanderson's cushions were observed. The identified features should be regarded as an intra-organ adaptation aimed at maintaining the organism's provision with thyroid hormones. Stress-induced alterations in the thyroid gland structure of the offspring may form a basis for the development of thyroid disorders at subsequent stages of ontogenesis.*

**Key words:** social and emotional stress in pregnant women, offspring's thyroid gland, thyroid histostructure.

**Connection of the publication with planned research works.**

This work is a fragment of the research project “Study of the influence of long-term socio-emotional stress of pregnant women on structural and functional changes in the thyroid glands of offspring (experimental study)”, state registration number 0124U000666.

**Introduction.**

In recent years, increasing attention has been paid by researchers to the association between maternal stress during pregnancy and the health status of the children born to such women. The translocation of stress effects through the maternal organism to the foetus, as well as alterations in the implementation of the genetically determined programme for the development of its functional systems, creates a pathogenetic basis for the emergence of numerous pathologies during the child's postnatal life [1, 2]. At the same time, numerous studies confirm that stress during pregnancy may have long-term and detrimental effects on the development of the offspring, which depend on the intensity and duration of the stress factor [3, 4].

Scientific evidence indicates that, among the many stress factors, a particularly powerful modifier of disease development in the offspring, including thyroid disorders, is maternal socio-emotional stress during pregnancy. Such offspring are characterised by a polyendocrine syndrome, which also includes certain alterations in thyroid status [5, 6]. Therefore, it was considered appropri-

ate to examine the histostructure of the thyroid gland in adult offspring whose mothers were exposed to socio-emotional stress during pregnancy.

**The aim of the study.**

To evaluate the peculiarities of the histostructure of the thyroid gland in adult offspring born to mothers subjected to stress throughout pregnancy.

**Object and research methods.**

The investigation was carried out on 44 non-linear rats aged eight months. The animals were kept under standard vivarium conditions with free access to food and water.

The design of the experimental study included the following stages: mating, determination of the first day of pregnancy, reproduction of the model of socio-emotional stress during pregnancy, and euthanasia of the offspring at the age of eight months with subsequent assessment of the histostructure of the thyroid gland.

After determining the first day of pregnancy, based on the presence of spermatozoa in vaginal smears [7], the rats were divided into two groups – an intact group and an experimental group with modelling of socio-emotional stress from day 1 to day 20 of pregnancy by means of daily rearrangement of groups of pregnant females [8].

As a result of delivery, offspring of both intact and experimental animals were obtained. The control group consisted of 11 rats of each sex, derived from intact females. The experimental group included 11 females and

11 males born to mothers exposed to socio-emotional stress during pregnancy. At the age of eight months, the animals were euthanised for the examination of the histostructure of the thyroid gland.

For histological studies, the thyroid glands were excised from all animals and fixed in a 10% formalin solution, followed by preparation of microsections, which were stained with haematoxylin and eosin [9] and examined using a Primo Star light microscope (Carl Zeiss, Germany).

The research was conducted in accordance with the National "General Ethical Principles of Experiments on Animals" (Ukraine, 2001), which are consistent with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985) [10], as well as the "Regulations on the Ethics (Bioethics) Committee", 2012 [11].

#### Research results and their discussion.

In the study of the microstructure of the thyroid gland in offspring of intact mothers of both sexes, its lobular architecture was clearly traced. The lobular boundaries were delineated by thin connective tissue septa. The glandular tissue exhibited a follicular (colloid) type of structure.

In male offspring of intact mothers, the follicles were found to vary moderately in shape, ranging from rounded to slightly elongated. Medium and small follicles were lined with secretory epithelium (thyrocytes) of cuboidal and high-cuboidal morphology, whereas large follicles were lined with cells of low cuboidal or flattened form. The cell nuclei were dense, rounded, centrally located, with distinct nucleoli. The cells were arranged exclusively in a single layer along the follicular wall. The intercellular space of the follicles was filled with homogeneous, weakly oxyphilic colloid containing small, sparse resorption vacuoles. In some follicles, colloid was absent. The follicular density was normal, and the connective tissue between the follicles was indistinct. Extrafollicular epithelium was observed in moderate amounts in the interfollicular spaces (**fig. 1A**).

In female offspring of intact mothers, a normal follicular type of thyroid parenchyma was recorded, with the vast majority of follicles being of small and medium size. The parenchyma of the glandular tissue in the central zone was formed by medium and small follicles, whereas larger follicles were present at the periphery. The thyrocytes lining the follicular wall were of cuboidal and high-cuboidal morphology, arranged in a single layer (**fig. 1B**). The colloid was weakly eosinophilic or absent. Attention is drawn to the pronounced blood filling of the perifollicular blood vessels and erythrocyte stasis.

In the offspring of stressed mothers, alterations in the histostructure of the glandular tissue were detected. In males of this group, a distinct enlargement of a considerable number of follicles was observed, diffusely distributed throughout the lobules. The vast majority of follicles were filled with intensely and uniformly stained colloid of considerably denser consistency, containing numerous resorption vacuoles. The follicles were more densely arranged, with an increased number of islets of extrafollicular epithelium in the interfollicular spaces. The thyrocytes lining the follicular wall varied in shape from low cuboidal to somewhat flattened. The

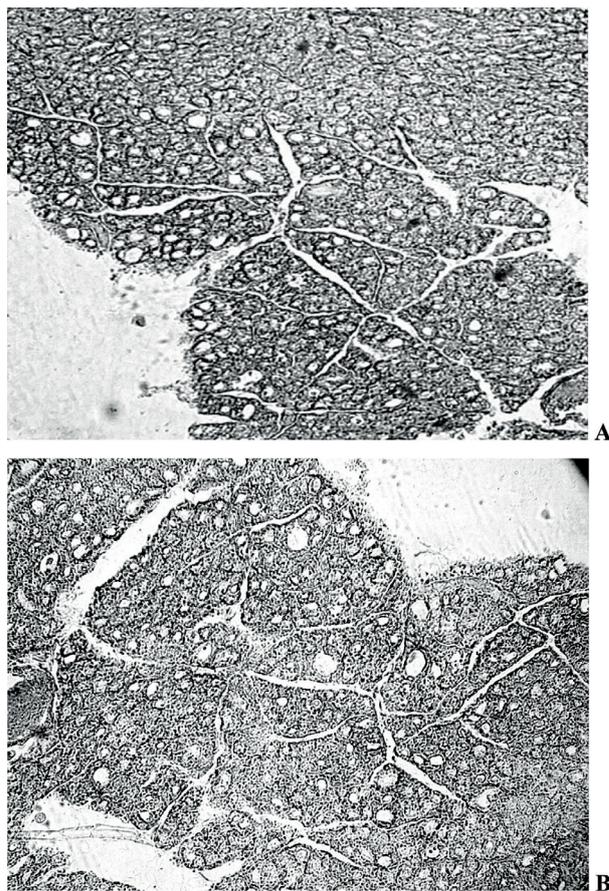
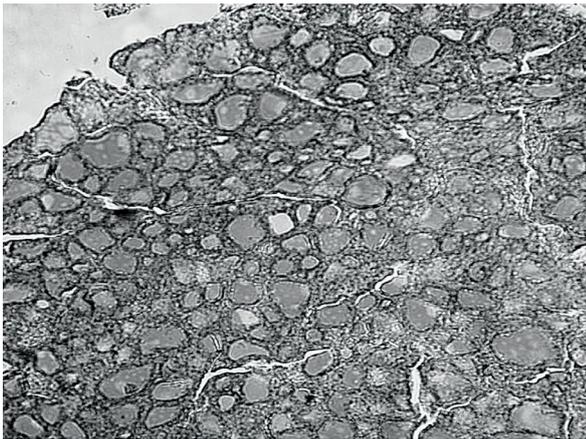


Figure 1 – Thyroid gland of an eight-month-old rat offspring of an intact mother: A – male, B – female. Normal follicular type of parenchyma, with the majority of follicles being of small and medium size. Haematoxylin–eosin staining. Magnification:  $\times 100$ .

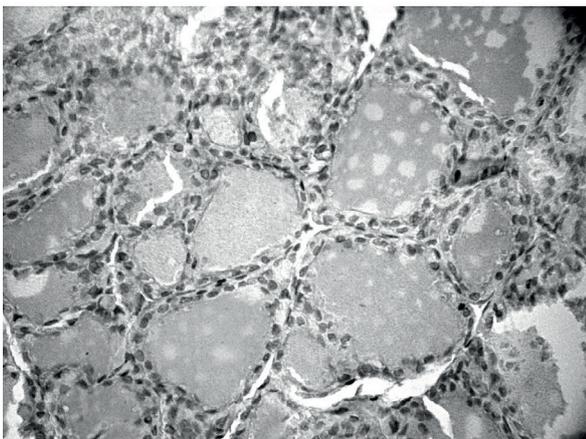
single-row arrangement of cells along the wall was preserved (**fig. 2A**).

The morphological alterations observed in the glandular tissue of male offspring of stressed mothers reflect a pattern of reduced functional activity of the thyroid gland, with the majority of follicles being rather large in size. Such follicles were filled with dense, oxyphilic, intensely stained colloid of pronounced consistency, with resorption vacuoles frequently present in some follicles (**fig. 2B**). The size of thyrocytes and their nuclei in the follicular epithelium was reduced, which is indicative of decreased functional activity. Only very weak proliferation of thyroid epithelial cells was noted. The thyroid glands of animals in this group showed no signs of fibrosis, and lymphoid infiltration was practically absent.

In the thyroid gland of female offspring of stressed mothers, an increase in the size of a considerable proportion of follicles was also observed. These follicles were rather densely arranged, lined with low cuboidal cells, and filled with dense, intensely oxyphilic-stained colloid; the interfollicular septa were thin. In such lobular regions, the islets of extrafollicular epithelium were small. In other lobular regions, the follicles were moderately small and medium-sized. The height of thyrocytes in the walls of different follicles varied noticeably. In large follicles, the thyrocytes displayed a low cuboidal form, while in moderately small follicles the epithelial cells increased in size and assumed a high cuboidal shape. In medium and small follicles, the colloid was either absent



A

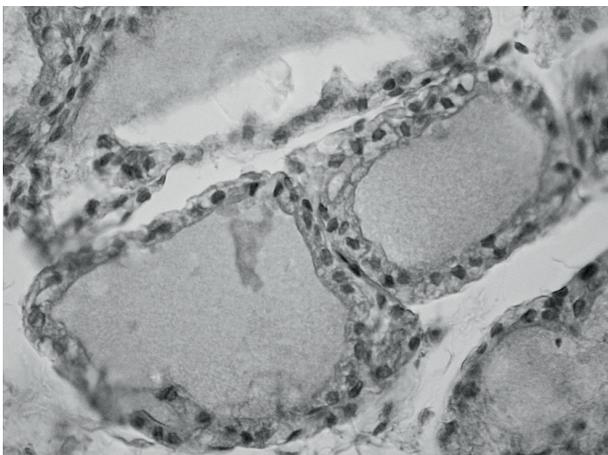


B

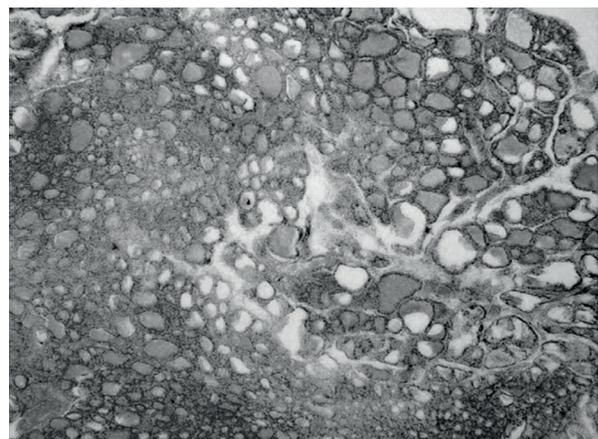
**Figure 2** – Thyroid gland of an eight-month-old prenatally stressed male: A – diffuse enlargement of follicles, denser arrangement of follicles, reduction of extrafollicular epithelial islets; B – denser colloid with resorption vacuoles, the shape of thyrocytes lining the follicular wall varies from low cuboidal to somewhat flattened. Haematoxylin-eosin staining. Magnification: A –  $\times 100$ ; B –  $\times 250$ .

or present in small amounts, not filling the entire lumen, and sometimes appeared dispersed (**fig. 3**).

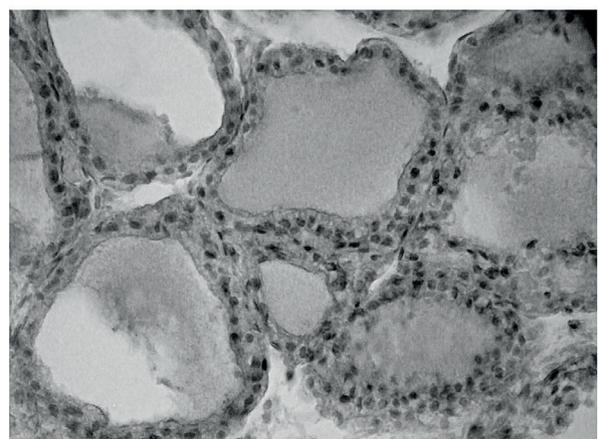
In some of the enlarged follicles, proliferation of the thyroid epithelium was observed: either focally or along the entire perimeter of the follicle, the orderly arrangement of thyrocytes in a single row was disrupted. Occasionally, the cells were arranged in several layers. Proliferation of thyrocytes led to the appearance, in indi-



**Figure 4** – Thyroid gland of an eight-month-old prenatally stressed female. Disruption of the orderly arrangement of thyrocytes in a single row, appearance of structures resembling Sanderson's follicular cushions, and vacuolisation of epithelial cells. Haematoxylin-eosin staining. Magnification:  $\times 250$ .



A



B

**Figure 3** – Thyroid gland of an eight-month-old prenatally stressed female: A – greater heterogeneity of follicle size; B – low cuboidal shape of thyrocytes in enlarged follicles, denser colloid in the lumen, limited extrafollicular epithelium. Haematoxylin-eosin staining. Magnification: A –  $\times 100$ ; B –  $\times 250$ .

vidual follicles, of papillary epithelial projections as well as structures resembling Sanderson's follicular cushions, some of which were characterised by the presence of secondary follicles. Increased vascular supply to the gland was noted, as evidenced by the dilation of capillary vessels (**fig. 4**).

Histological examination of the thyroid gland in prenatally stressed offspring revealed an increase in the size of some follicles, accumulation of colloid within their lumina, and a reduction in thyrocyte height. Unlike male offspring of stressed mothers, in females of this group the morphological pattern of the gland was complicated by manifestations of hyperplastic proliferation of the thyroid epithelium of the formed follicles, as well as of the extrafollicular epithelium, resulting in the appearance of islets of thyroid epithelium between the established follicles. Colloid gradually accumulated in these islets, which then transformed into mature follicles. During growth, follicles of varying sizes appeared, which likely explains the pronounced heterogeneity of follicle size. Furthermore, proliferating extrafollicular epithelium could extend into the wall of an established follicle and protrude into its lumen, forming Sanderson's cushions. Both proliferation of extrafollicular epithelium and proliferation of the epithelium of formed follicles represent intra-organ adaptive processes aimed at maintaining the organism's supply of thyroid hormones.

Our results indicate that disruption of intrauterine developmental conditions leads to alterations in the his-

tostructure of the thyroid gland in adulthood, which are more pronounced in females. This provides a basis for the future development of both overt thyroid disorders and metabolic or immune disturbances. Previous studies of the thyroid gland in mature offspring of mothers exposed to socio-emotional stress during the first trimester of gestation reported structural and functional signs of hypofunction, namely – colloid densification, reduced cell size and hyperchromatisation of thyrocyte nuclei, decreased levels of iodinated hormones, and features of autoimmune thyroiditis, which were most pronounced in female offspring [6]. Clinical studies demonstrate that long-term psycho-emotional stress may be one of the factors leading to alterations in the immune system and inflammatory processes, resulting in impaired thyroid function and abnormal proliferation of thyrocytes [12, 13].

### Conclusions.

Prenatal stress contributes to alterations in the histostructure of the thyroid gland in offspring during adulthood, manifested by increased proliferative activity in the thyroid and extrafollicular epithelium, which is more pronounced in female offspring. The observed features should be regarded as an intra-organ adaptation aimed at maintaining the organism's supply of thyroid hormones. Stress-induced changes in the thyroid gland structure of offspring may provide a basis for the development of thyroid disorders at subsequent stages of ontogenesis.

### Prospects for further research.

It is relevant to search for approaches to mitigate the negative effects of stress factors during pregnancy on thyroid function in offspring in later postnatal periods.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-450-458

УДК 159.944.4:618.2:616.441

Геворкян А. Р., Бондаренко Т. В., Волохов І. В., Лар'яновська Ю. Б., Сергієнко Л. Ю., Місюра К. В.

## ВПЛИВ ГЕСТАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ГІСТОСТРУКТУРУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НАЩАДКІВ

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків, Україна)

[ipep\\_pathohistology@ukr.net](mailto:ipep_pathohistology@ukr.net)

*В останні роки все більшу увагу науковців привертає питання про зв'язок стресу матерів під час вагітності зі станом здоров'я дітей, народжених такими жінками. Транслокація ефектів стресу через організм матері на плід та зміни реалізації генетично детермінованої програми розвитку його функціональних систем створює патогенетичне підґрунтя для виникнення упродовж післянатального життя дитини цілої низки патологій. Для таких нащадків притаманний поліендокринний синдром, складовою якого є також деякі зміни в тиреоїдному статусі. Метою цієї роботи є оцінка особливостей гістоструктури щитоподібної залози нащадків, народжених від матерів, які були піддані дії соціально-емоційного стресу під час всієї вагітності. Дослідження проведено на 44 нащадках нелінійних щурів 8-ми місячного віку, отриманих від інтактних матерів та гестаційно стресованих матерів. Доведено, що пренатальний стрес призводить до змін структури щитоподібної залози нащадків. У нащадків-самців спостерігається збільшення розміру частини фолікулів, накопичення в їх порожнині колоїду, зменшення висоти тиреоцитів, збільшення острівців екстрафолікулярного епітелію у проміжках між фолікулами. У нащадків-самиць морфологічна картина залози ускладнювалася проявами гіперпластичної проліферації тиреоїдного епітелію сформованих фолікулів, а також екстрафолікулярного епітелію з появою острівців тиреоїдного епітелію, в яких поступово накопичується колоїд і вони перетворюються у зрілі фолікули. Крім того, спостерігаються подушки Сандерсона. Встановлені особливості слід розглядати як внутрішньоорганну адаптацію, яка спрямована на підтримку забезпеченості організму тиреоїдними гормонами. Стрес-індуковані зміни у структурі щитоподібної залози нащадків можуть створювати підґрунтя для розвитку тиреопатій в наступних етапах онтогенезу.*

**Ключові слова:** соціально-емоційний стрес вагітних, щитоподібна залоза нащадків, гістоструктура щитоподібної залози.

### Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення впливу довготривалого соціально-емоційного стресу вагітних на структурно-функціональні зміни в щитоподібних залозах нащадків (експериментальне дослідження)», номер державної реєстрації 0124U000666.

### Вступ.

В останні роки все більшу увагу науковців привертає питання про зв'язок стресу матерів під час вагітності зі станом здоров'я дітей, народжених такими жінками. Транслокація ефектів стресу через організм матері на плід та зміни реалізації генетично детер-

мінованої програми розвитку його функціональних систем створює патогенетичне підґрунтя для виникнення упродовж післянатального життя дитини цілої низки патологій [1, 2]. В той же час численні дослідження підтверджують, що стрес під час вагітності може мати довгострокові та згубні наслідки на розвиток нащадків, що залежать від інтенсивності та тривалості стрес-чинника [3, 4].

Дані наукових досліджень свідчать про те, що серед багатьох стрес-чинників, надзвичайно потужним модифікатором розвитку захворювань нащадків, в тому числі тиреопатій, є соціально-емоційний стрес матерів під час вагітності. Для таких нащадків

притаманний поліендокринний синдром, складовою якого є також деякі зміни в тиреоїдному статусі [5, 6]. Тому, доцільним було вивчення гістоструктури щитоподібної залози у нащадків дорослого віку, матері яких під час вагітності зазнавали дію соціально-емоційного стресу.

#### Мета дослідження.

Оцінити особливості гістоструктури щитоподібної залози дорослих нащадків, народжених від стресованих матерів під час всієї вагітності.

#### Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження проведено на 44 нелінійних щурах 8-ми місячного віку. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі та води.

Дизайн експериментального дослідження передбачав виконання таких етапів: спаровування, встановлення першого дня вагітності, відтворення моделі соціально-емоційного стресу під час вагітності, забій нащадків у 8-ми місячному віці з оцінкою гістоструктури щитоподібної залози.

Після встановлення першого дня вагітності, за наявності сперматозоїдів у вагінальних мазках [7], щури були розподілені на 2 групи – інтактну та піддослідну із моделюванням соціально-емоційного стресу з 1 по 20 добу вагітності шляхом щоденної зміни угруповання вагітних самоць [8].

У результаті пологів отримані нащадки інтактних та піддослідних тварин. Контрольну групу тварин склали по 11 щурів кожної статі, які отримані від інтактних самоць. До експериментальної групи увійшли 11 самоць та 11 самців, які народилися від матерів, які зазнали дію соціально-емоційного стресу під час вагітності. У віці 8 місяців здійснювали забій тварин для дослідження гістоструктури щитоподібної залози.

Для проведення гістологічних досліджень щитоподібні залози вилучали в усіх тварин та фіксували в 10% розчині формаліну з подальшим виготовленням мікропрепаратів, які забарвлювали гематоксиліном-еозином [9] та вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Primo Star» (Carl Zeiss, Німеччина).

Дослідження проведені відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [10] та «Положеннями про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012 [11].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При дослідженні мікроструктури щитоподібної залози нащадків інтактних матерів обох статей добре простежується її часточкова будова. Межа часточок позначена мізерними сполучнотканинними прошарками. Залозиста тканина мала фолікулярний (колоїдний) тип будови.

У самців-нащадків інтактних матерів виявлено, що форма фолікулів помірно коливалася від округлої до дещо витягнутої. Середні і дрібні фолікули вистелені секреторним епітелієм (тиреоцитами) кубічної і висококубічної форми, великі фолікули – клітинами низької кубічної або сплющеної форми. Ядра клітин щільні, округлі, центрально розташовані, ядерця виразні. Клітини розташовані виключно в один ряд у

стінці фолікулів. Інтерцелюлярний простір фолікулів заповнено гомогенним слабо оксифільним колоїдом, з дрібними не чисельними вакуолями резорбції. У частині фолікулів колоїд відсутній. Щільність розташування фолікулів звичайна, сполучна тканина між фолікулами невиразна. Екстрафолікулярний епітелій зустрічався у проміжках між фолікулами у помірній кількості (рис. 1А).

У самоць-нащадків інтактних матерів зафіксовано нормальний фолікулярний тип паренхіми щитоподібної залози, переважна більшість фолікулів має дрібний і середній розмір. Паренхіма залозистої тканини у центральній зоні створюється середніми та дрібними фолікулами, на периферії мали місце великі за розміром фолікули. Тиреоцити, що вистеляють стінку фолікула, кубічної та високої кубічної форми, розташовані у один ряд (рис. 1Б). Колоїд слабо еозинофільний або відсутній. Звертає на себе увагу повнокровність кровоносних перифолікулярних судин, еритроцитарний стаз.

У нащадків стресованих матерів виявлені зміни у гістоструктурі залозистої тканини. У самців цієї групи спостерігається достатньо виразне збільшення розміру значної кількості фолікулів, дифузно по часточкам. Переважна більшість фолікулів заповнена достатньо інтенсивно та рівномірно пофарбованим, значно більш щільним за консистенцією колоїдом, в якому багато вакуолей резорбції. Фолікули розташовані більш щільно, острівців екстрафолікулярного епітелію у проміжках між фолікулами збільшено. Форма

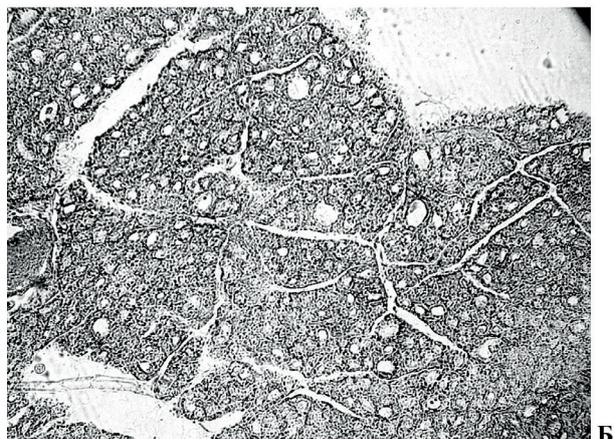
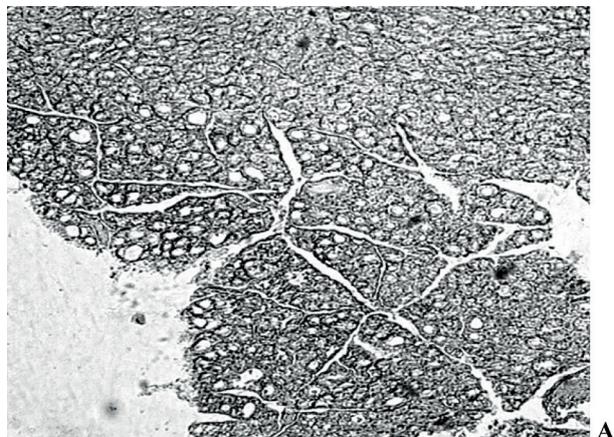
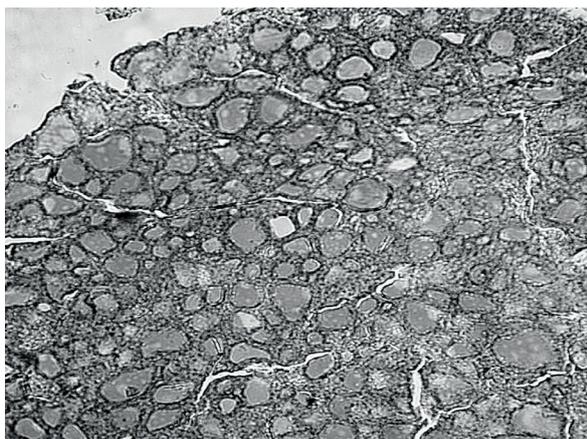
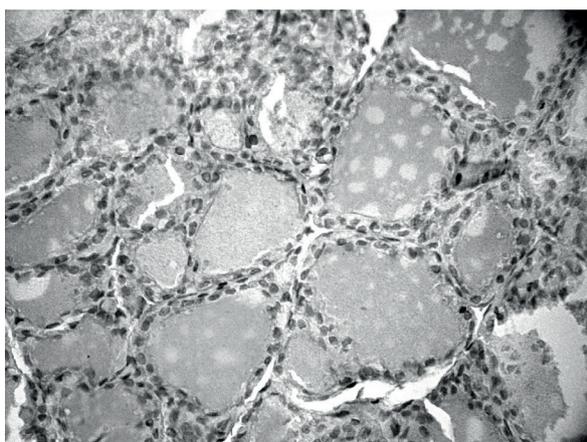


Рисунок 1 – Щитоподібна залоза 8-ми місячного щура-нащадка інтактної матері: А – самця, Б – самоці. Нормальний фолікулярний тип паренхіми, переважна більшість фолікулів має дрібний і середній розмір. Забарвлення гематоксилін-еозин.

Збільшення. x100.



А



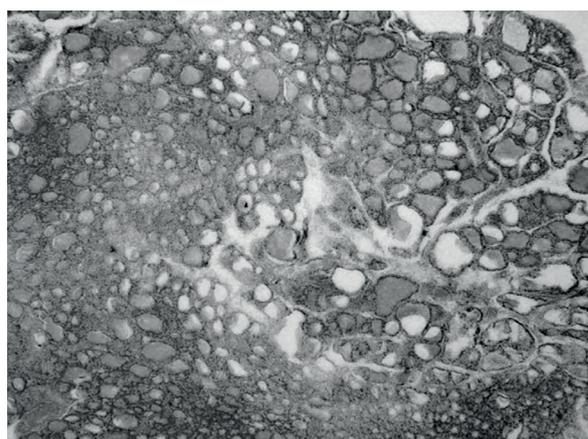
Б

Рисунок 2 – Щитоподібна залоза 8-ми місячного пренатально стресованого самця: А – дифузне збільшення розміру фолікулів, більш щільне розташування фолікулів, зменшення острівців екстрафолікулярного епітелію; Б – більш щільний колоїд з вакуолями резорбції, форма тиреоцитів, що вистеляють стінку фолікула, коливається від низької кубічної до дещо сплющеної. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: А –  $\times 100$ ; Б –  $\times 250$ .

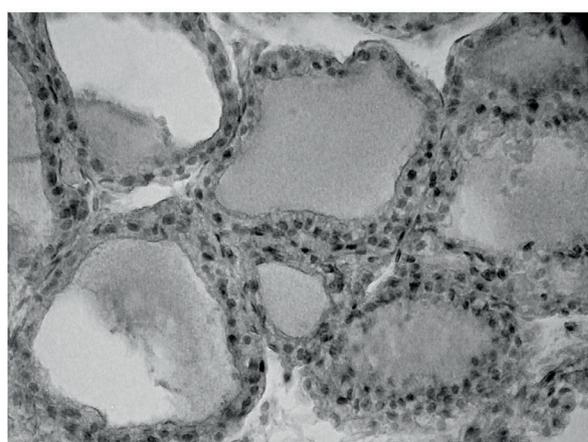
тиреоцитів, що вистеляють стінку фолікула, коливається від низької кубічної до дещо сплющеної. Зберігалася однорядність розташування клітин у стінці (рис. 2А).

Морфологічні зміни, що спостерігаються у стані залозистої тканини самців-нащадків стресованих матерів, відображають картину зменшення функціональної активності щитоподібної залози – при цьому переважна частина фолікулів достатньо крупних розмірів. Такі фолікули заповнені щільним оксифільно забарвленим колоїдом виразної щільності, у деяких фолікулах часто присутні вакуолі резорбції (рис. 2Б). Розмір тиреоцитів та їх ядер у фолікулярному епітелії зменшені, що є ознакою зниження їх функціональної активності. Відмічається дуже слабка проліферація клітин тиреоїдного епітелію. Щитоподібні залози тварин цієї групи не мають ознак фіброзу, лімфоїдна інфільтрація практично відсутня.

У щитоподібній залозі самиць-нащадків стресованих матерів також спостерігали збільшення розміру доволі значної частини фолікулів. Вони достатньо щільно розташовані, вистелені клітинами низької кубічної форми, заповнені щільним інтенсивно оксифільно забарвленим колоїдом, міжфолікулярні перегородки тонкі. На таких ділянках часточок острівці екстрафолікулярного епітелію незначні. На інших ділянках часточок фолікули помірно дрібні та середні за розміром. Висота тиреоцитів у стінці різних фолі-



А



Б

Рисунок 3 – Щитоподібна залоза 8-ми місячної пренатально стресованої самиці: А – більша гетерогенність фолікулів за розміром; Б – низька кубічна форма тиреоцитів у збільшених фолікулах, більш щільний колоїд у порожнині, обмеженість екстрафолікулярного епітелію. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: А –  $\times 100$ ; Б –  $\times 250$ .

кулів помітно коливалася. У великих фолікулах тиреоцити мали низьку кубічну форму, у помірно дрібних – епітеліальні клітини збільшені у розмірі, форма їх ставала високо кубічною. У середніх та дрібних фолікулах колоїд або відсутній, або його мало, він не заповнював всю порожнину, іноді набував дисперсний вигляд (рис. 3).

У частині збільшених за розміром фолікулів простежена проліферація тиреоїдного епітелію: вогнищево або по всьому периметру фолікула порушувалась чіткість розташування тиреоцитів у ряді. Іноді клітини розташовані у декілька рядів. Проліферація тиреоцитів призводила до появи у поодиноких фолікулах сосочкових епітеліальних виростів, а також утворень, які схожі на фолікулярні подушки Сандерсона, частина яких характеризувалася наявністю вторинних фолікулів. Спостерігалася підвищена інтенсивність кровопостачання залози, про що свідчить розширення капілярних судин (рис. 4).

Результати гістологічного дослідження щитоподібної залози пренатально стресованих нащадків показали збільшення розміру частини фолікулів, накопичення в їх порожнині колоїду, зменшення висоти тиреоцитів. На відміну від самців-нащадків стресованих матерів, у самиць цієї групи морфологічна картина залози ускладнювалася проявами гіперпластичної проліферації з боку тиреоїдного епітелію сформованих фолікулів, а також екстрафолікулярного епітелію, завдяки якій між сформованими фолікулами з'явля-

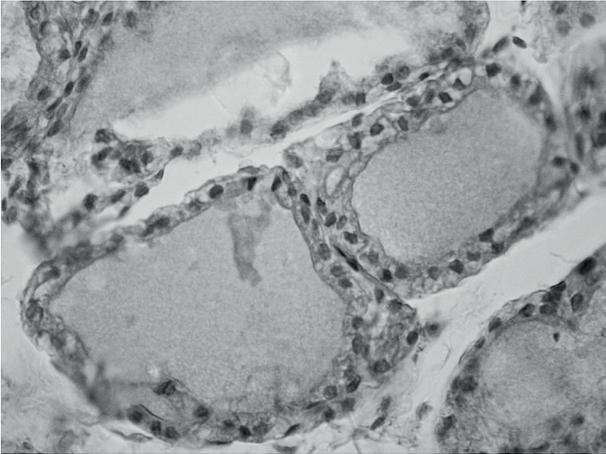


Рисунок 4 – Щитоподібна залоза 8-ми місячної пренатально стресованої самиці. Порушення чіткості розташування тиреоцитів у ряді, поява утворень, схожих на фолікулярні подушки Сандерсона, вакуолізація епітеліальних клітин. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення: x250.

ються острівці тиреоїдного епітелію. У них поступово накопичується колоїд, і вони перетворюються у зрілі фолікули. У процесі росту з'являються фолікули різної величини. Очевидно так можна пояснити доволі виразну гетерогенність фолікулів за розміром. Крім того, такий проліферуючий екстрафолікулярний епітелій може з'являтися в стінці сформованого фолікула і вдавлюватися у його просвіт, створюючи подушки Сандерсона. Як проліферація екстрафолікулярного епітелію, так і проліферація епітелію сформованих фолікулів, є процесами внутрішньоорганної адаптації, яка спрямована на підтримку забезпеченості організму тиреоїдними гормонами.

Отримані нами результати свідчать, що порушення умов внутрішньоутробного розвитку призводить

до змін у гістоструктурі щитоподібної залози у дорослому віці, які мають більш виразний характер у самиць. Зазначене є підґрунтям для розвитку у майбутньому як явних тиреопатій, так і метаболічних або імунних порушень. У попередніх дослідженнях щитоподібної залози у зрілих нащадків матерів, які були піддані соціально-емоційному стресу під час першого триместра гестації, зафіксовані структурно-функціональні ознаки гіпофункціонального стану, а саме – ущільнення колоїду, зменшення розмірів клітин та гіперхроматизація ядер тиреоцитів, зниження рівня йодованих гормонів, поява ознак аутоімунного тиреоїдиту, які найбільш виразні в нащадків жіночої статі [6]. Клінічні дослідження показують, що довгострокове психоемоційне напруження може бути одним із факторів, що призводить до змін імунної системи та запальних процесів, в результаті яких порушується функція щитоподібної залози та відбувається аномальна проліферація тиреоцитів [12, 13].

#### Висновки.

Пренатальний стрес сприяє змінам гістоструктури щитоподібної залози нащадків у дорослому віці, що проявляються у збільшенні проліфераційних процесів у тиреоїдному та екстрафолікулярному епітелії, які більш виразні у нащадків-самиць. Виявлені особливості слід розглядати як внутрішньоорганну адаптацію, спрямовану на підтримку забезпеченості організму тиреоїдними гормонами. Стрес-індуковані зміни у структурі щитоподібної залози нащадків можуть створювати підґрунтя для розвитку тиреопатій в наступних етапах онтогенезу.

#### Перспективи подальших досліджень.

Актуальним є пошук засобів для нівелювання негативного впливу стрес-чинників під час вагітності на тиреоїдну функцію нащадків у віддалених від народження періодах життя.

### References / Література

1. Facchi JC, Lima TAL, Oliveira LR, Costermani HO, Miranda GDS, de Oliveira JC. Perinatal programming of metabolic diseases: The role of glucocorticoids. *Metabolism*. 2020;104:154047. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154047>.
2. Cottrell EC, Seckl JR, Holmes MC, Wyrwoll CS. Foetal and placental 11 $\beta$ -HSD2: a hub for developmental programming. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210(2):288-95. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.12187>.
3. Pervanidou P, Chrousos GP. Early-life stress: from neuroendocrine mechanisms to stress-related disorders. *Horm. Res. Paediatr*. 2018;89(5):372-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000488468>.
4. Zhuk SI, Shchurevska OD, Viter VP. Prenatalnyi stres ta yoho naslidky (ohliad literatury). *Health of woman*. 2015;97(1):41-4. DOI: [10.15574/HW.2015.97.41](https://doi.org/10.15574/HW.2015.97.41). [in Ukrainian].
5. Anifantaki F, Pervanidou P, Lambrinouaki I, Panoulis K, Vlahos N, Eleftheriades M. Maternal Prenatal Stress, Thyroid Function and Neurodevelopment of the Offspring: A Mini Review of the Literature. *Front Neurosci*. 2021;15:692446. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.692446>.
6. Serhiienko LYu. Sotsialno-emosiyni stres materiv na rannikh etapakh vahitnosti yak prychyna endokrynopatii ta porushen u hormonalno zaleznykh systemakh nashchadkiv (eksperymentalne doslidzhennia) [avtoferat dysertatsii]. Kharkiv; 2013. 42 s. [in Ukrainian].
7. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz J Biol*. 2002;62(4A):609-14. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1519-69842002000400008>.
8. Pratt NC, Lisk RD. Effects of social stress during early pregnancy on litter size and sex ratio in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Reprod Fertil*. 1989;87(2):763-9. DOI: [10.1530/jrf.0.0870763](https://doi.org/10.1530/jrf.0.0870763).
9. Suvarna SK, Layton CH, Bancroft JD. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th ed. New York: Elsevier Limited; 2019. 557 p.
10. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series No. 123 Strasbourg, 18.03.1986. Strasbourg: Council of Europe; 1986. 53 p.
11. Ministerstvo osvity, molodi ta sportu Ukrainy. Polozhennia pro Komitet z pytan etyky (bioetyky), zatverdzheno nakazom № 1287. Kyiv: Ministerstvo osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrainy; 2012. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1287736-12#Text>. [in Ukrainian].
12. Lei Zh, He Zh, Mei Y, Qi X, Yu P, Xu G, et al. Associations of psychological status and ultrasonic characteristics of thyroid nodules in adults during the covid-19 pandemic. *Front Psychol*. 2023;14:1202122. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1202122>.
13. Wang P, Yan J, He H, Che Y. Mental Health Status of Patients with Thyroid Nodules: A Cross-Sectional Study. *J Multidiscip Healthc*. 2025;18:2641-50. DOI: [10.2147/JMDH.S513795](https://doi.org/10.2147/JMDH.S513795).

### ВПЛИВ ГЕСТАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ГІСТОСТРУКТУРУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НАЩАДКІВ

Геворкян А. Р., Бондаренко Т. В., Волохов І. В., Лар'яновська Ю. Б., Сергієнко Л. Ю., Місюра К. В.

**Резюме.** На сьогодні доведено, що причиною багатьох захворювань дорослих, в тому числі й тиреопатій, є вплив на організм людини багатьох негативних чинників навколишнього середовища, серед яких є соціаль-

но-емоційний стрес. Порушення умов внутрішньоутробного розвитку може призводити до змін у фенотипі плода, що є передумовою для появи тиреопатій у подальшому житті.

**Мета дослідження.** Оцінити особливості гістоструктури щитоподібної залози дорослих нащадків, народжених від стресованих матерів під час всієї вагітності.

**Об'єкт і методи дослідження.** Експериментальне дослідження проведено на нелінійних щурах обох статей 8-місячного віку, які народилися від інтактних матерів та матерів, що були піддані дії соціально-емоційного стресу під час вагітності. Вивчена гістоструктура щитоподібної залози у цих нащадків.

**Результати.** Внаслідок дії соціально-емоційного стресу під час вагітності у самців-нащадків спостерігається збільшення площі фолікулів, зменшення висоти та ядер тиреоцитів, а також острівців екстрафолікулярного епітелію. Водночас у нащадків-самиць, які зазнали дію стресу при внутрішньоутробному розвитку, зміни гістоструктури щитоподібної залози супроводжуються гіперпластичними процесами тиреоїдного епітелію – формуванням сосочкових виростів у просвіті фолікула, проліферацією екстрафолікулярного епітелію з утворенням подушок Сандерсона та вторинних фолікулів.

**Висновки.** Пренатальний стрес сприяє змінам гістоструктури щитоподібної залози нащадків у дорослому віці, що проявляються у збільшенні проліфераційних процесів у тиреоїдному та екстрафолікулярному епітелії, які більш виразні у нащадків-самиць. Виявлені особливості слід розглядати як внутрішньоорганну адаптацію, спрямовану на підтримку забезпеченості організму тиреоїдними гормонами. Стрес-індуковані зміни у структурі щитоподібної залози нащадків можуть створювати підґрунтя для розвитку тиреопатій в наступних етапах онтогенезу.

**Ключові слова:** соціально-емоційний стрес вагітних, щитоподібна залоза нащадків, гістоструктура щитоподібної залози.

### THE EFFECT OF GESTATIONAL STRESS ON THE HISTOSTRUCTURE OF THE THYROID GLAND IN OFFSPRING

Gevorgyan A. R., Bondarenko T. V., Volokhov I. V., Laryanovska Yu. B., Sergienko L. Yu., Misiura K. V.

**Abstract.** It has now been proven that many adult diseases, including thyroid disorders, are caused by exposure of numerous negative environmental factors on human body, including social and emotional stress. Disturbances in intrauterine development can lead to changes in the fetal phenotype, which is a prerequisite for the onset of thyroid diseases in later life.

**The aim of the study.** To evaluate the peculiarities of the thyroid gland histology in adult offspring born to stressed mothers during pregnancy.

**Object and research methods.** The experimental study was conducted on 8-month-old non-linear rats of both sexes born to intact mothers and mothers exposed to social and emotional stress during pregnancy. The histological structure of the thyroid gland in these offspring was studied.

**Results.** As a result of social and emotional stress during pregnancy, male offspring show an increase in follicle area, a decrease in the height and nuclei of thyrocytes, and extrafollicular epithelial islands. At the same time, in female offspring exposed to stress in utero, changes in the histology of the thyroid gland are accompanied by hyperplastic processes of the thyroid epithelium – the formation of papillary growths in the follicular lumen, proliferation of the extrafollicular epithelium with the formation of Sanderson's cushions and secondary follicles.

**Conclusions.** Prenatal stress contributes to changes in the histological structure of the thyroid gland in offspring in adulthood, manifested in an increase in proliferative processes in the thyroid and extrafollicular epithelium, which are more pronounced in female offspring. The identified features should be considered as an intraorgan adaptation aimed at maintaining the body's supply of thyroid hormones. Stress-induced changes in the structure of the thyroid gland in offspring may create a basis for the development of thyroid disorders in subsequent stages of ontogenesis.

**Key words:** social and emotional stress in pregnant women, offspring's thyroid gland, thyroid histology.

### ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Gevorgyan A. R.: <https://orcid.org/0009-0009-7502-2216><sup>DF</sup>

Bondarenko T. V.: <https://orcid.org/0009-0001-9548-7928><sup>BD</sup>

Volokhov I. V.: <https://orcid.org/0000-0001-6138-5889><sup>BD</sup>

Laryanovska Yu. B.: <https://orcid.org/0000-0003-4164-9415><sup>BD</sup>

Sergienko L. Yu.: <https://orcid.org/0000-0002-1474-222X><sup>AE</sup>

Misiura K. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109><sup>F</sup>

### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Gevorgyan Aida Rubenivna / Геворкян Аїда Рубенівна  
State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine" / Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»  
Ukraine, 61002, Kharkiv, 10 Alchevskikh str. / Адреса: Україна, 61002, м. Харків, вул. Алчевських 10  
Tel.: 0509693790 / Тел.: 0509693790  
E-mail: [ipep\\_pathohistology@ukr.net](mailto:ipep_pathohistology@ukr.net)

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-458-469

UDC 618.146-006.52-022.7-093/-098

Hyriavenko N. I., Lyndina Y. S., Shyrai A. M., Tsepochko D. G., Sikora K. O., Romaniuk A. M.

## PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CERVICAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS

Sumy State University, Educational and Scientific Medical Institute (Sumy, Ukraine)

[n.gryavenko@med.sumdu.edu.ua](mailto:n.gryavenko@med.sumdu.edu.ua)

*Squamous intraepithelial lesion (SIL) of the cervix is a precancerous condition that requires accurate diagnosis to prevent progression to invasive cancer. One practical approach to verifying such lesions is to combine morphological analysis with immunohistochemical methods, which improves diagnostic accuracy and identifies prognostically important criteria.*

*The study analysed cervical biopsy material obtained from 54 patients with a clinical diagnosis of dysplasia. The proteins p16 and Ki-67 were used as immunohistochemical markers. In 33 cases (61%), SIL was morphologically confirmed. Of these, 17 patients had low-grade lesions (LSIL), which mostly had negative or weakly positive p16 expression and limited Ki-67 accumulation in the lower third of the epithelium. High-grade lesions (HSIL) were recorded in 16 women, characterised by intense block expression of p16 and extensive Ki-67 labelling in 2/3 or the entire thickness of the epithelial layer. In 21 cases (39%), histological examination did not confirm the presence of SIL, indicating a risk of overdiagnosis based solely on clinical or cytological data.*

*The results confirm the usefulness of immunohistochemical verification as a tool for early diagnosis, lesion type differentiation, and informed clinical decision-making in the management of patients with suspected cervical dysplasia.*

**Key words:** cervical dysplasia, immunohistochemical study, human papillomavirus (HPV), molecular-biological markers, cervical cancer.

### Connection of the publication with planned research works.

This study was conducted within the framework of the planned research project of the Department of Pathological Anatomy at Sumy State University (state registration number 0119U100887) entitled “Modern perspectives on the morphogenesis of general pathological processes”, as well as the research project (state registration number 0123U100111) entitled “Development of a method for diagnosing and predicting tumor progression using carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules and cyclooxygenases.”

### Introduction.

Squamous intraepithelial lesion (SIL, also referred to as cervical dysplasia) of cervix is a term used to describe abnormal epithelial cells identified in the cervical epithelium during biopsy examination [1, 2]. Persistent infection with human papillomavirus (HPV), particularly types 16 and 18, is the primary cause of the majority of cervical cancer (CC) cases [3]. According to the World Health Organization (WHO), cervical cancer ranks fourth among malignant neoplasms in women [4]. These rates remain significantly high, especially due to insufficient screening coverage and suboptimal vaccination rates [5].

The current classification of SIL is based on the Bethesda System (TBS), introduced in 1988, updated in 2012, and adopted by the WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs [6]. This system employs a two-tiered grading of lesions used in both cytological and histological assessments of the cervix:

LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion): Corresponds histologically to cervical intraepithelial

neoplasia grade 1 (CIN I). It is most often associated with transient HPV infection, which typically resolves spontaneously in the majority of cases [7, 8].

HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion): Encompasses CIN II and CIN III, and is more commonly linked with persistent infection by high-risk oncogenic HPV types (e.g., HPV-16, HPV-18) [9].

The higher the grade of dysplasia, the greater the risk of progression to carcinoma and the lower the likelihood of spontaneous regression [10].

SIL exhibits specific morphological and immunohistochemical features that aid in distinguishing it from other pathological processes [11]. Differential diagnosis is critical to avoid false-positive or false-negative results and to determine appropriate clinical management. A common challenge in the differential diagnosis of SIL lies in the misinterpretation of proliferative changes within the surface epithelium of the cervical transformation zone. When conventional microscopy fails to provide a definitive diagnosis, additional diagnostic modalities, particularly immunohistochemistry (IHC), are employed [12, 13].

In the diagnosis of SIL, the assessment of cyclin-dependent kinase inhibitor protein p16 expression and the proliferation marker Ki-67 is of particular importance [14]. The presence of atypical cells co-expressing both p16 and Ki-67 indicates dysregulation of the cell cycle, which contributes to more accurate identification of high-grade precancerous lesions [15].

### The aim of the study.

To determine the histological and immunohistochemical characteristics (p16, Ki-67) of cervical SIL.