

Непролиферативные и пролиферативные поражения женской репродуктивной системы крыс и мышей

(по материалам Проекта INHAND (Международная гармонизация номенклатуры и диагностических критериев поражения крыс и мышей)

D. Dixon, R. Alison, U. Bach et al. Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Female Reproductive System. J. Toxicol Pathol. 2014. V. 27 (3&4 Suppl). 1S–107S

Продолжение, начало в Т. 13, № 2/2019– Т. 13, № 5/2019

Атрофия (N) яичника (рис. 55)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Прекращение нормального эстрального цикла, вызванное токсическим индуцированием уменьшения ооцитов или ряда клеток половой системы стромального происхождения (гранулезные клетки, клетки тека, клетки Сертоли, клетки Лейдига и фибробласты стромального происхождения), или изменения в оси гипоталамус-гипофиз-яичники, что в конечном счете приводит к снижению уровня гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), лютеинизирующего гормона (LH) и/или фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Диагностические признаки:

- маленький яичник;
- снижение количества или отсутствие ооцитов, фолликулов и желтых тел;
- отсутствие признаков нормального эстрального цикла;
- морфологические изменения яичника зависят от длительности введения



Рис. 55. Атрофия, яичник, крыса

и мишени токсического агента; самым ранним изменением чаще всего бывает снижение числа здоровых антральных фолликулов, тогда как количество желтых тел может быть нормальным или лишь слегка уменьшенным. На более поздних стадиях не наблюдаются новые желтые тела, но раннее фолликулярное развитие все еще можно увидеть, если присутствуют примордиальные фолликулы;

- интерстициальные клетки могут быть маленькими и веретенообразными или увеличенными и вакуумированными.

Дифференциальные диагнозы

Возрастная атрофия:

- трудно отличить морфологически от изменений, вызванных тестируемым веществом, особенно в конце долгосрочных исследований (> 90 дней); краткосрочные исследования часто необходимы, чтобы определить, есть ли эффект, связанный с тестируемым веществом. Тщательное сравнение с контролем в данной ситуации имеет важное значение.

Незрелость:

- ключевые гистоморфологические особенности развития яичников, как описано в PND 22-32, можно использовать для различения нормального развивающегося яичника, такие как многочисленные примордиальные и первичные фолликулы, которые можно легко визуализировать в PND 20 – PND 25 в незрелых яичниках крыс, обычно встречающиеся в плотных кластерах, рассеянных по кортикальной периферии у *hilus* яичника,

которые меньше обычно наблюдаемых фолликулов в зрелом или стареющем яичнике.

Комментарий

Уничтожение ооцитов в примордиальных фолликулах излучением или овотоксичными агентами, такими как 4-винилциклогексен диэпоксид или обработка матери бусульфаном приводит к атрофии яичников в течение короткого периода времени. Поражения в гипофизе, которые вызывают уменьшение высвобождения ФСГ (то есть, пространственно распространенная неоплазия), также могут вызвать атрофию яичников. Незрелый яичник может напоминать атрофичный.

Атрофия желтого тела (N) яичника (рис. 56)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Маленькие желтые тела

Диагностические признаки:

- снижение размера новых или недавно сформированных желтых тел.

Дифференциальные диагнозы

Аномальная эстральная цикличность/ановуляция:

- в яичнике есть старые желтые тела (CL), но отсутствуют новые или недавно сформированные желтые тела. Желтые тела меньше, чем аналогичные желтые тела у нормально циклирующих крыс.

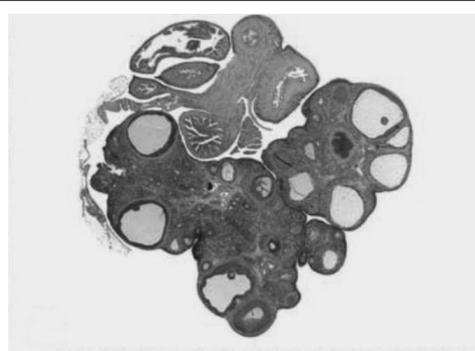


Рис. 56. Атрофия, желтое тело, яичник, крыса

Комментарий

Размеры CL меньше, но количество CL нормальное, если эстральный цикл нормальный. Это изменение может быть индуцировано химическими веществами, которые ингибируют ангиогенез в CL.

Увеличенное число желтых тел (H), яичник (рис. 57 и 58)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Сохраненные желтые тела

Снижение пролактина приводит к уменьшению лютеолиза желтых тел во время позднего проэструса, поэтому количество невырожденных желтых тел увеличивается с каждым последующим циклом. Суперовуляция также может вызывать это изменение в результате увеличения овуляции за цикл.

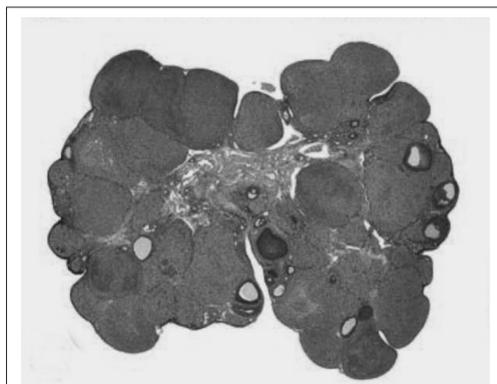


Рис. 57. Увеличенное число желтых тел, яичник, крыса

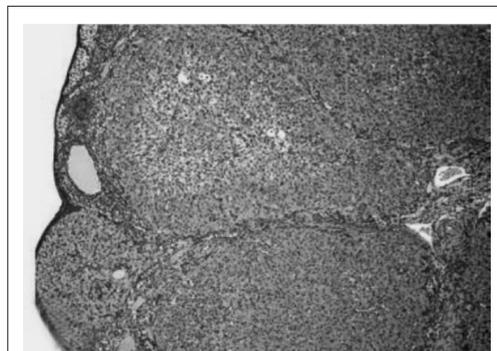


Рис. 58. Увеличенное число желтых тел, яичник, крыса

Диагностические признаки:

- увеличено количество желтых тел, но размер нормальный;
- вес яичника может быть увеличен.

Особенности увеличенного числа желтых тел, вызванные уменьшением пролактина:

- желтые тела оказываются морфологически подобными друг другу (то есть, старые, базофильные и эозинофильные желтые тела, обычно наблюдаемые у циклирующих животных, нелегко идентифицируются);
- желтые тела не имеют никакого или минимальный лютеолиз;
- могут быть функциональными (то есть, секреторирующими прогестерон) или нефункциональными; если они функциональны, то могут отмечаться последствия повышенного прогестерона в других частях репродуктивной системы, такие как вагинальная муцификация;
- вес яичника может быть увеличен.

Особенности увеличенного числа желтых тел, вызванные суперовуляцией:

- желтые тела многочисленны, но демонстрируют нормальные стадие-специфические морфологические изменения (то есть, базофилия, эозинофилия, лютеолиз);
- сохраняется общая цикличность.

Дифференциальные диагнозы

Гипертрофия желтых тел:

- желтые тела больше по размерам, но их число не увеличивается.

Комментарий

Агенты, которые увеличивают дофамин/уменьшают пролактин, и агенты, которые вызывают суперовуляцию (PMSG или ХГЧ), могут индуцировать это изменение. Если сохраняемые желтые тела из-за уменьшенного пролактина являются гормонально неактивными, эстральный цикл может быть не нарушен.

Уменьшенное число/отсутствие желтых тел (N), яичник (рис. 59)

Вид

Мышь, Крыса

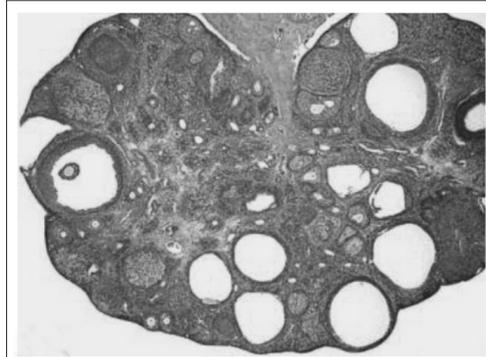


Рис. 59. Сниженное число желтых тел, яичник, крыса

Модификации

Старые, новые, недавние

Патогенез/клетка происхождения

Блокирование или преждевременное прекращение овуляции.

Диагностические признаки:

- снижение количества или полное отсутствие недавних, новых и/или старых желтых тел;
- сопутствующие изменения в морфологии яичников варьируют в зависимости от причины блока овуляции и длительности отсутствия овуляции;
- может присутствовать уменьшение всех типов фолликулов или подмножеств фолликулов (то есть, третичных фолликулов);
- могут присутствовать повышенные количества атретических фолликулов или кистозных фолликулов;
- могут присутствовать лютеинизированные фолликулы;
- снижение числа старых желтых тел указывает на отсутствие нормальной эстральной цикличности/овуляции в предыдущие 3–4 недели;
- снижение количества новых и/или недавних желтых тел, но наличие старых желтых тел свидетельствует о прерывании цикла овуляции/эстрального цикла в течение последних 1–3 циклов.

Дифференциальные диагнозы

Атрофия желтых тел:

- снижение размера новых или недавно сформированных желтых тел.

Комментарий

Общее нарушение, когда эстральная цикличность нарушается. Это морфологическое нарушение является частью изменений, наблюдаемых в стареющих яичниках, но в краткосрочных исследованиях уменьшенное количество/отсутствие желтых тел следует использовать в сочетании с другими вспомогательными показателями для характеристики наблюдаемых особенностей.

Уменьшение числа/отсутствие фолликулов (N), яичник (рис. 60)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Уменьшение числа/отсутствие фолликулов примордиальных, первичных, вторичных везикулярных, третичных, атретических

Диагностические признаки:

- снижение количества фолликулов по сравнению с яичниками у контрольных животных;
- при необходимости следует указать тип(ы) фолликулов, число которых уменьшено.

Дифференциальные диагнозы

Старение:

- спонтанное возрастное снижение цикличности с уменьшением числа фолликулов и желтых тел; это изменение также должно быть у контрольных животных. Чаще всего присутствует в исследованиях дли-

тельностью > 3 мес. Для исследований более короткой продолжительности предпочтительны термины, которые описывают специфическую морфологию, такую как уменьшенное число фолликулов.

Атрофия:

- снижение числа фолликулов можно рассматривать как часть изменений, наблюдаемых при атрофических яичниках, но в краткосрочных исследованиях термин «уменьшенное число фолликулов» в сочетании с другими терминами, конкретно описывающими морфологию, предпочтителен для диагностики атрофии.

Комментарий

Снижение числа больших фолликулов в результате повышенной фолликулярной атрезии вызывается рядом цитотоксических препаратов, например, цисплатином. Чувствительность примордиальных, первичных, вторичных везикулярных или третичных фолликулов к этой токсичности может варьировать в зависимости от конкретного ксенобиотика. Дегенерация оогоний в утробе или в ближайшем послеродовом периоде может вызывать значительное истощение первичных фолликулов. СYP1B1 или PCNA-иммуноокрашивание можно использовать для выделения ооцитов в первичных фолликулах у крыс с целью оценки и/или подсчета. Society of Toxicologic Pathology рекомендует использовать подсчет фолликулов для последующей характеристики потенциальных или выявленных соединений, оказывающих токсическое действие на яичники, и поэтому этот показатель следует рассматривать как метод второго уровня в токсикологических исследованиях на грызунах. Если потеря первичных фолликулов будет полной или почти полной, при качественной оценке будет наблюдаться атрофия яичников (характеризующаяся отсутствием фолликулов во всех фазах созревания), а также вторичная атрофия матки и влагалища и изменения в ткани молочной железы.

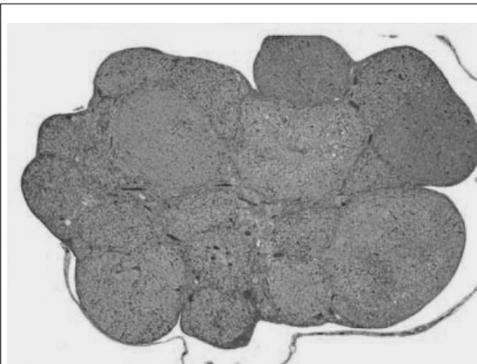


Рис. 60. Отсутствие фолликулов, яичник, крыса

Вырождение желтых тел (N), яичник (рис. 61 и 62)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Прерывание циркуляции крови, такое как образование тромбов или нарушение нормального ангиогенеза.

Диагностические признаки:

- дегенерация/коагуляционный некроз лютеиновых клеток в желтом теле самой последней овуляции, отличной от проэструса;
- могут наблюдаться гиалиновые изменения (эозинофильный гомогенный материал);
- минерализация также может быть замечена.

Дифференциальные диагнозы

Нормальная регрессия:

- процесс, наблюдаемый в желтом теле самой последней овуляции во время проэструса;

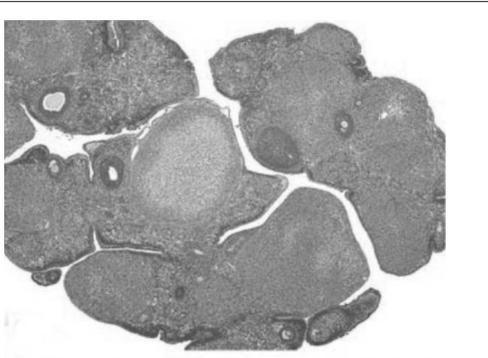


Рис. 61. Дегенерация, желтое тело, яичник, крыса

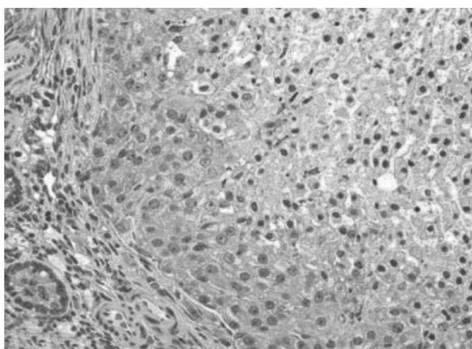


Рис. 62. Дегенерация, желтое тело, яичник, крыса

– первичное воспаление и некроз.

Изменения гиалина, минерализация и фиброз:

- может наблюдаться в старых, инкорпорированных желтых телах (тех, которые были образованы ≥ 4 циклов назад) у контрольных животных.

Комментарий

Обычно дегенерация наблюдается в желтых телах самой последней овуляции во время проэструса, и дифференциация избыточной дегенерации от обычно наблюдаемой может быть затруднена.

Увеличенное число атретических фолликулов (N), яичник (рис. 63)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Фолликулярное вырождение

Модификации

Изначальное, первичное, вторичное, везикулярное, третичное, атретичное

Диагностические признаки:

- может присутствовать любой или все из следующих признаков, указывающих на атрезию фолликула:
 - пикнотические ядра гранулезных и/или текальных клеток;
- апоптотические тела на периферии антрума;
- обломки клеток в антруме;
- отсоединение гранулезных клеток от фолликулярной базальной мембраны.

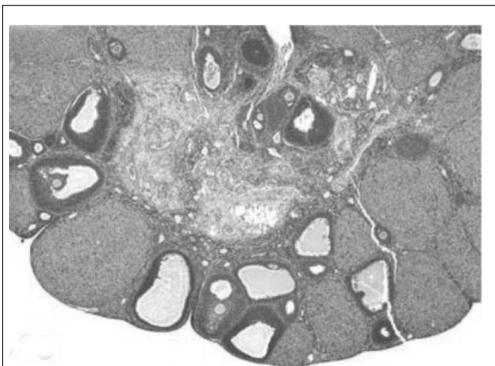


Рис. 63. Увеличенное число атретичных фолликулов, яичник, крыса

Кроме того, следующие признаки могут присутствовать в атретических фолликулах:

- уменьшенная толщина слоя гранулезных клеток;
- макрофаги, присутствующие в антруме на поздней стадии;
- гипертрофия слоя клеток тека;
- растворение *corona radiata*;
- вырождение яйцеклетки.

Для диагностики важно тщательное сравнение с контролем.

Тип(ы) атретических фолликулов (первичный, вторичный, везикулярный, третичный), число которых увеличено, должны быть определены, если это возможно.

Дифференциальные диагнозы

Некроз, овариальный:

- некроз других структур присутствует.

Физиологическая атрезия:

- при нормальных физиологических условиях основной пик атрезии приходится на везикулярные и третичные фолликулы, но атрезия может наблюдаться в фолликулах на всех стадиях у контрольных животных.

Комментарий

Атрезия – физиологический, дегенеративный процесс, через который многие фолликулы удаляются из растущего пула, и включает апоптоз фолликулярных гранулезных клеток. Толщина гранулезного слоя уменьшается по мере развития атрезии до поздней стадии. Увеличение количества атретических фолликулов может быть вызвано путем блокирования доовуляторного всплеска лютеинизирующего гормона антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). Это предотвращает овуляцию предовуляторных фолликулов, которые затем становятся атретическими. Андрогены, IL-6, TNF- α и тамоксифен также могут вызывать атрезия.

Дегенерация, ооцит (N), яичник (рис. 64)

Вид

Мышь, Крыса

Диагностические признаки:

- ядерные изменения (конденсация хроматина, пикноз, фрагментация);

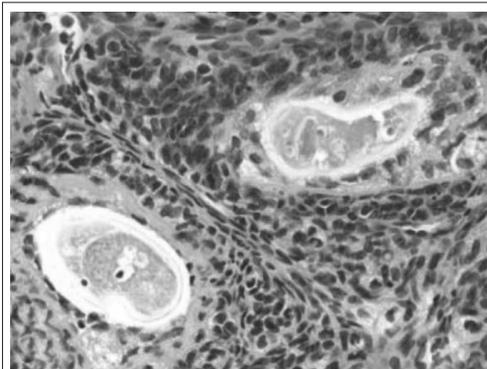


Рис. 64. Дегенерация, ооцит, яичник, крыса

- дезорганизация *corona radiata*;
- разрушение и истончение *zona pellucida*;
- отсутствие признаков дегенерации/некроза гранулезных или текальных клеток.

Дифференциальные диагнозы

Апоптоз гранулезных клеток:

- пикноз и/или kariорексис ядер отдельных клеток;
- индивидуальное сжатие клеток с плотной эозинофильной цитоплазмой.

Комментарий

Было показано, что дегенерация и потеря ооцитов происходят после облучения яичников грызунов ионизирующим излучением или при введении им цитотоксических препаратов. Дегенерация ооцитов может наблюдаться в отсутствие изменений в гранулезных клетках. Атрезия изначальных, первичных и вторичных фолликулов начинается с дегенерации ооцита и затем сопровождается вырождением гранулезных клеток.

Пигментация (N) яичника (рис. 65 и 66)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Гемосидерин, липофусцин, цероид. Альтернативно, если пигмент не определен окончательно, цвета могут использоваться как модификаторы.

Патогенез/клетка происхождения

Пигментация в яичнике чаще всего зависит от липофусцина и/или гемоси-



Рис. 65. Овариальный пигмент, крыса



Рис. 66. Овариальный пигмент, крыса

дерина и присутствует в интерстициальных клетках и макрофагах яичника.

Диагностические признаки:

Гемосидерин:

- состоит из золотисто-коричневого гранулированного пигмента;
- краски, используемые для идентификации содержания железа, включают Прусский синий или Perl.

Липофусцин/цериод:

- состоит из продуктов распада липидов клеточных мембран;
- связан с переходом клетки к дегенерации и/или некрозу;
- пигмент золотисто-коричневый и зернистый;
- специфические красители включают Судан черный, краситель Шморля,

масляный красный O, окрашивание липофусцина карболом, реакцию Шиффа с периодной кислотой (PAS), быстрые реакции окрашивания для лизосомальной кислотой фосфатазы, эстеразы и по Ziehl-Neelsen.

Цериод:

- вариант липофусцина с аналогичными свойствами окрашивания;
- золотисто-желтая аутофлуоресценция под ультрафиолетовым светом;
- специфические красители включают Судан черный, краситель Шморля, масляный красный O, реакцию Шиффа с периодной кислотой (PAS), быстрое окрашивание по Ziehl-Neelsen.

Дифференциальные диагнозы

Нет.

Комментарий

Предыдущее фолликулярное кровоизлияние может привести к образованию очагов, содержащих гемосидерин-насыщенные макрофаги. Липофусцин (включая цериод) накапливается с возрастом у крыс и мышей и является самым распространенным пигментом. Он встречается главным образом в интерстициальных клетках. Особенно часто отмечается у мышей C57BL/6. Липофусцин представляет собой комплекс нерастворимых в спирте, окисленных полиненасыщенных липидных пигментов, полученных в результате перекисидации ненасыщенных липидов. Меланин иногда отмечается у пигментированных мышей B6C3F1.

Матеріал підготували:

Л. Б. Бондаренко, А. В. Матвієнко,
ДУ «Інститут фармакології
та токсикології НАМНУ»