

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, № 4/2019

Фолликул, лютеинизированный (N) яичник (рис. 43 и 44)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Лютеинизированный, невалютационный фолликул; Лютеинизированный неконтролируемый фолликул

Модификация

Кистозный

Патогенез/клетка происхождения

В общем, лютеинизированный фолликул (LF) развивается в результате недостаточной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) в период до овуляции или от ингибирования циклооксигеназы 2. Третичный фолликул развивается нормально, но не овулирует, а под влиянием низких уровней ЛГ гранулезные клетки трансформируются в лютеиновые клетки.

Диагностические признаки:

– отличительной чертой лютеинизированного фолликула является

наличие удерживаемого (дегенерирующего) ооцита в лютеинизированной структуре, подобной желтому телу;

- выстлан от одного до нескольких слоев кубовидными или сплюснутыми гранулезными клетками, покоящимися на тонкой стенке и часто окруженными текальными клетками;
- частичная лютеинизация гранулезных клеток, выстилающих стенку, очевидна;
- лютеинизация часто асимметрична в фолликулярной стенке;
- не больше, чем нормальный поздний третичный фолликул;
- кистозный лютеинизированный фолликул больше, чем нормальный третичный фолликул, и имеет центральную полость, которая содержит невосстановленный ооцит.

Дифференциальные диагнозы

Для фолликулов, лютеинизированных: Поздний третичный (превуляторный) фолликул:

- содержит ооцит и хорошо развитый текальный слой;
- отсутствует лютеинизация.

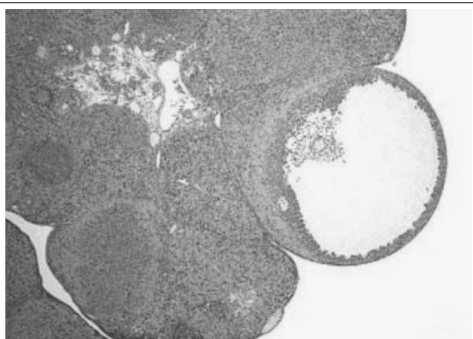


Рис. 43. Кистозный лютеинизированный фолликул, яичник, крыса

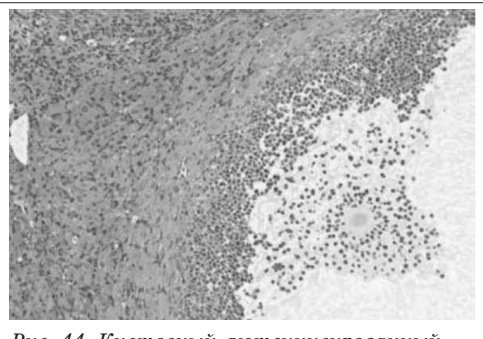


Рис. 44. Кистозный лютеинизированный фолликул. Отмечено вовлечение cytolus oophorus complex, яичник, крыса

Атретический поздний третичный фолликул:

- содержит дегенерирующий ооцит;
- слои гранулезных клеток варьируют от нескольких до многих;
- в гранулезных клетках – апоптоз;
- не больше, чем нормальный поздний третичный фолликул.

Для фолликула, лютеинизированного, кистозного:

Киста фолликулярная:

- тонкостенная, заполненная бледно-ацидофильным до амфобильного остатком или кровью, эпителий равномерно кубовидный;
- отсутствует лютеинизация;
- может содержать вырожденный ооцит.

Киста лютеинизированная:

- выстлана от одного до нескольких слоев крупными многоугольными лютеинизированными клетками;
- полная лютеинизация; по существу нет областей нелютеинизированных гранулезных клеток;
- больше, чем нормальное желтое тело;
- центральная полость не содержит вырожденный ооцит.

Киста эпителиальная:

- присутствует в яичнике;
- выстлана сплюснутым кубовидным (до нижнего столбчатого) эпителием.

Киста бурсальная:

- обволакивает яичник, но не присутствует в пределах его самого;
- выстлана простым плоскоклеточным эпителием.

Киста, неспецифическая:

- если источник или тип кисты яичника не является очевидным, термин «киста неспецифическая» может быть наиболее подходящим диагнозом.

Комментарий

При действии Exemestane, перорального стероидного ингибитора ароматазы, присутствие ооцитов в лютеинизированных структурах встречается в дополнение к отсутствию недавних базофильных желтых тел, повышенной атрезии антральных фолликулов и интерстициальной клеточной гиперплазии. Считалось, что вызванные лекарственными средствами повышенные уров-

ни цАМФ ответственны за это явление. Ингибиторы циклооксигеназы 2 (COX-2) или агонисты PPAR γ предотвращают овуляцию (захваченный *Cumulus Oophorus Complex*, СОС) путем ингибирования фолликулярного разрыва, и это также приводит к возникновению лютеинизированных фолликулов у грызунов. Захваченные СОС можно найти в фолликулах, но также и внутри интерстиция яичника. Сообщалось, что ослизнение связанных с ооцитом гранулезных клеток в СОС начинается слишком рано из-за распада внеклеточного матрикса. Ослизнение *cumulus oophorus* обычно происходит перивуляторно и в основном вне яичника, после овуляции.

Вакуолизация, текальная клетка (N), яичник (рис. 45)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Увеличение, Снижение

Патогенез/клетка происхождения

Вакуолизация текальных клеток может происходить из-за ингибирования синтеза стероидов, приводящего к накоплению липидов внутри клеток. Другие клетки, продуцирующие стероиды, такие как клетки надпочечников, также могут быть затронуты.

Диагностические признаки:

- текальные клетки имеют нормальную мелкую вакуолизацию, связанную с синтезом стероидов, увеличение и уменьшение вакуолизации

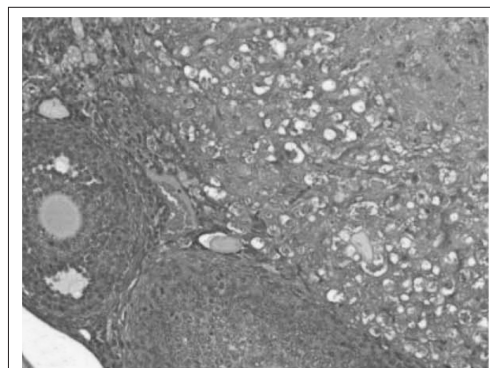


Рис. 45. Вакуолизация, текальная клетка, яичник, мышь

должно быть больше или меньше соответственно, чем обычно;

- клетки с повышенной вакуолизацией могут оказаться больше обычного размера.

Дифференциальные диагнозы

Вакуолизация, интерстициальная клетка:

- интерстициальные клетки имеют нормальную мелкую вакуолизацию, связанную с синтезом стероидов, повышенная вакуолизация должна быть больше, чем обычно;
- клетки с повышенной вакуолизацией могут оказаться больше обычного размера.

Фосфолипидоз:

- вакуоли, присутствующие в цитоплазме клеток;
- в ультраструктуре вакуоли имеют аномальные слоистые включения.

Комментарий

Увеличение или уменьшение вакуолизации может быть связано с изменениями синтеза стероидов или фосфолипидозом. Катионные амфифильные соединения могут вызывать фосфолипидоз. При ультраструктурном исследовании вакуоли содержат аномальные ламелированные включения.

Вакуолизация, гранулезная клетка (N), яичник (рис. 46)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Жировые изменения

Модификации

Увеличение, Снижение

Патогенез/клетка происхождения

Вакуолизация гранулезных клеток может произойти из-за ингибирования синтеза стероидов, приводящего к накоплению липидов внутри клеток. Другие клетки, продуцирующие стероиды, такие как клетки надпочечников, также могут быть затронуты.

Диагностические признаки:

- у гранулезных клеток нормальная мелкая вакуолизация, связанная с

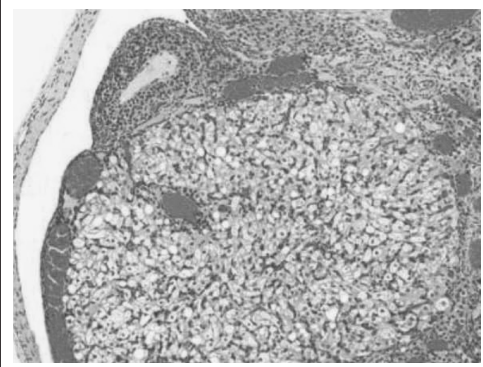


Рис. 46. Вакуолизация, гранулезная клетка, яичник, крыса

синтезом стероидов, увеличение и уменьшение вакуолизирования должно быть, соответственно, больше или меньше, чем обычно;

- клетки с повышенной вакуолизацией могут оказаться больше обычного размера.

Дифференциальные диагнозы

Нет.

Комментарий

Увеличение или уменьшение вакуолизации может быть связано с изменениями синтеза стероидов или фосфолипидозом. Катионные амфифильные соединения могут вызывать фосфолипидоз. При ультраструктурном исследовании вакуоли содержат аномальные ламелированные включения.

Вакуолизация, интерстициальная клетка (N), яичник (рис. 47)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Жировые изменения

Модификации

Увеличение, Снижение

Патогенез/клетка происхождения

Вакуолизация интерстициальных клеток может произойти из-за ингибирования синтеза стероидов, приводящего к накоплению липидов внутри клеток. Другие клетки, продуцирующие стероиды, такие как клетки надпочечников, также могут быть затронуты.

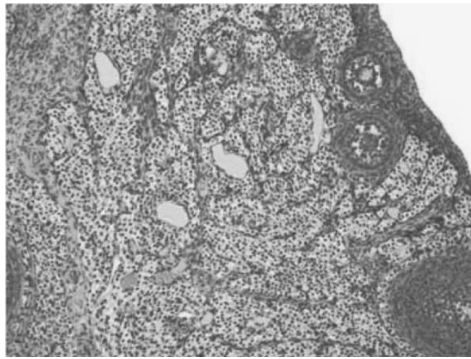


Рис. 47. Вакуолизация, интерстициальная клетка, яичник, крыса

Диагностические признаки:

- интерстициальные клетки имеют нормальную мелкую вакуолизацию, связанную с синтезом стероидов, увеличение и уменьшение вакуолизации должно быть больше или меньше, чем обычно;
- клетки с повышенной вакуолизацией могут оказаться больше обычного размера.

Дифференциальные диагнозы

Вакуолизация, текальная клетка:

- прекрасная вакуолизация, связанная с синтезом стероидов, повышенная вакуолизация должна быть больше, чем обычно;
- клетки с повышенной вакуолизацией могут оказаться больше обычного размера.

Гипертрофия, интерстициальная клетка:

- интерстициальные клетки, расположенные в пачках (*cords*) или гнездах (*nests*), увеличены и полиэдральны с достаточно прозрачной бледно-эозинофильной, иногда вакуолизированной цитоплазмой;
- снижение ядерно-цитоплазматического отношения.

Комментарий

Увеличение или уменьшение вакуолизации может быть связано с изменениями синтеза стероидов или фосфолипидом. Катионные амфифильные соединения могут вызывать фосфолипидоз. При ультраструктурном исследовании вакуоли содержат аномальные ламелированные включения.

Вакуолизация, желтое тело (N), яичник (рис. 48 и 49)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Вакуолизация лютеиновых клеток может произойти из-за ингибирования синтеза стероидов, приводящего к накоплению липидов в клетке. Лютеальные клетки также могут быть затронуты в случаях фосфолипидоза.

Диагностические признаки:

- микровезикулярная или макровезикулярная цитоплазматическая вакуолизация лютеиновых клеток в желтом теле, отличная от желтого тела самой последней овуляции при диэструсе/проэструсе;
- лютеиновые клетки могут увеличиваться;
- отсутствие значительного лютеолиза в пораженном желтом теле;

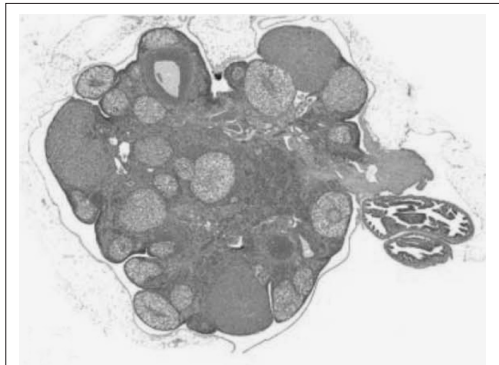


Рис. 48. Вакуолизация, желтое тело, яичник, крыса

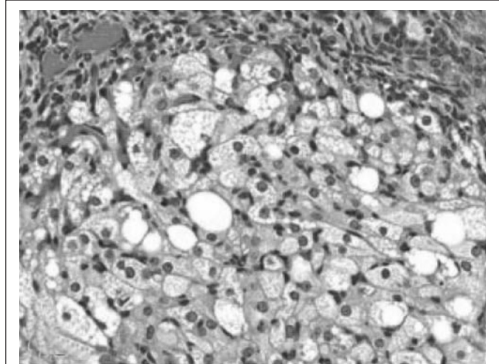


Рис. 49. Вакуолизация, желтое тело, яичник, крыса

- общий размер желтого тела может быть увеличен.

Дифференциальные диагнозы

Гипертрофия, желтого тела
 Нормальная вакуолизация:

- микровезикулярная вакуолизация является нормальной в желтом теле самой последней овуляции во время диэструса и раннего проэструса;
- макровезикулярная вакуолизация с лютеолизом является нормальной в желтом теле самой последней овуляции в период от середины до позднего проэструса.

Комментарий

Вакуолизация обычно наблюдается как часть дегенерации, наблюдаемой при проэструсе; это не должно быть диагностировано. Рост числа вакуолизованных желтых тел или вакуолизации, наблюдаемой в желтом теле самой последней овуляции, отличной от проэструса, должны быть диагностированы. Вакуолизованные желтые тела были описаны с антрациклиновыми соединениями. Пенящая цитоплазматическая вакуоляция может быть показателем фосфолипидоза. Фосфолипидоз можно индуцировать катионными амфифильными соединениями. При ультраструктурном анализе вакуоли содержат аномальные пластинчатые включения. Вакуолизация может вызвать увеличение лютеиновых клеток, и ее может быть трудно отличить от лютеиновой гипертрофии.

Минерализация (N) яичника (рис. 50 и 51)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Ооциты, желтые тела, интерстициальные клетки

Патогенез/клетка происхождения

Неопределенная этиология.

Диагностические признаки:

- минерализация ооцитов, желтых тел и интерстициальных клеток характеризуется зернистым базофильным

материалом, частично или полностью заменяющим структуры резидентов.

Дифференциальные диагнозы
 Нет.

Комментарий

Минерализация ооцитов и интерстициальных клеток яичника может стать более заметной в преклонном возрасте.

Инфильтрация, воспалительная клетка (N) яичника (рис. 52)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Эозинофильная; гистиоцитарная; нейтрофильная; лимфобластная; мононуклеарная; смешанная

Патогенез/клетка происхождения

Перемещение воспалительных клеток из крови, кости, костного мозга

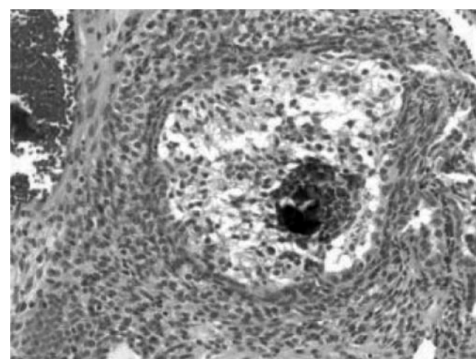


Рис. 50. Минерализация ооцита, яичник, крыса

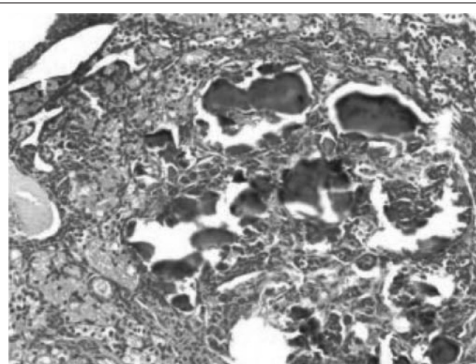


Рис. 51. Минерализация, интерстициальные клетки, яичник, крыса

или гемолимфатических органов в ткани в результате усиления секреции интерлейкинов и/или специфических клеточных хемоаттрактантов.

Диагностические признаки:

- инфильтрация воспалительных клеток в паренхиме яичника;
- основной тип(ы) клеток, содержащих инфильтрат, зависит от производимых специфических интерлейкинов и хемоаттрактантов;
- модификация воспалительной инфильтрации определяется по основному типу клеток, содержащих инфильтрат (его включают > 50 % клеток); если нельзя определить такой тип, так как ни один тип клеток не содержит > 50 % клеток с инфильтратом, то нужно применять термин «смешанный тип» инфильтрации;
- термины «инфильтрат», «воспалительная клетка», «моноклеар», как правило, используются для смешанных инфильтраций, состоящих преимущественно из (> 50 %) лимфоцитов, плазматических клеток, моноцитов и/или гистиоцитов, или когда тип конкретной несегментированной клетки не может быть распознан, но инфильтрат содержит не менее 50 % популяции клеток.

Дифференциальные диагнозы:

Саркома, гистиоцитарная:

- равномерная популяция округлых или овальных клеток с обильной пенистой, эозинофильной цитоплаз-

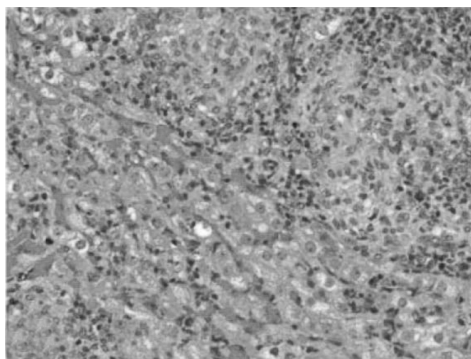


Рис. 52. Воспалительный клеточный инфильтрат, моноклеарный, яичник, крыса

мой и удлинёнными или сплюснутыми ядрами; палисадные опухолевые клетки, окружающие некротические фокусы; митотические фигуры могут быть многочисленными. Опухолевые клетки также обнаруживаются в других органах.

Лимфома, злокачественная:

- мономорфные моноклеарные клетки с клеточной атипией или митотические фигуры, вторгающиеся по всей паренхиме. Обычно не видны гигантские клетки, а селезенка и лимфатические узлы часто остаются не вовлеченными. Опухолевые клетки также могут быть обнаружены в других органах.

Воспаление яичника (любой тип):

- инфильтрация воспалительных клеток (гранулоциты, макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, смешанные), сопровождаемая другими воспалительными изменениями (застой, отеки, кровоизлияния, экссудат, некроз, фиброз и т. д.) в ткани.

Воспаление яичника (N), яичник (рис. 53)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Оофорит

Модификации

Нейтрофильное, лимфобластное, моноклеарное, смешанное. Другие модификации включают гнойные, гранулематозные

Патогенез/клетка происхождения

Повреждение нормального слизистого кожного барьера или прямое введение патогенных организмов в организм и вторичное вовлечение яичника через септицемию. Дополнительно, бактерии могут существовать в организме как скрытые инфекции, и при соответствующих условиях, таких как тяжелый стресс, токсичность или неоплазия и химически индуцированная иммуносупрессия, они могут вызывать тяжелые заболевания с бактериемией или септицемией и изредка – с участием яичника.

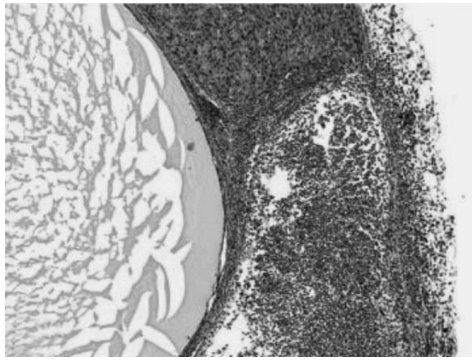


Рис. 53. Воспаление нейтрофильное, яичник, крыса

Диагностические признаки:

- инфильтрация воспалительных клеток в паренхиме яичника, и иногда переходит к яйцеводу или в периварикальный жир;
- доказательства дегенерации/некроза/регенерации тканей присутствуют вместе с другими свидетельствами воспалительного ответа: кровоизлияние, скопление, отек, экссудат, фиброплазия, ангиоэктомия, фиброз;
- могут присутствовать болезнетворные организмы;
- основные вовлеченные клетки различаются в зависимости от возбуждающего агента и воспалительного процесса; модификация воспаления должна определяться основным типом клеток (охватывать как минимум 50 % клеток);
- гранулематозное воспаление имеет эпителиоидные макрофаги как преобладающий тип клеток; иногда наблюдаются фиброз и образование гигантских клеток;
- гнойное воспаление – это специфический диагноз, который предполагает преимущественно нейтрофильное воспаление и большие площади некротической ткани и образования абсцессов.

Дифференциальные диагнозы:

Саркома гистиоцитарная:

- равномерная популяция округлых или овальных клеток с обильной пенистой, эозинофильной цитоплазмой и удлиненными или сплюснутыми ядрами; палисадные опухолевые клетки, окружающие некроти-

ческие фокусы; митотические фигуры могут быть многочисленными. Опухолевые клетки также обнаруживаются в других органах.

Лимфома злокачественная:

- мноморфные мононуклеарные клетки с клеточной атипией или митотические фигуры, вторгающиеся во всю паренхиму. Обычно не видны гигантские клетки, а селезенка и лимфатические узлы часто остаются не вовлеченными. Опухолевые клетки также могут быть обнаружены в других органах.

Инфильтрация, воспалительная клетка:

- инфильтрация воспалительных клеток (гранулоцитарная, макрофагальная, лимфоцитарная, плазматических клеток, смешанная), но другие воспалительные изменения (застой, отек, кровоизлияние, экссудат, некроз, фиброз и т. д.) отсутствуют или степень их выраженности ограничена.

Комментарий

Редко встречается у крыс и мышей. Может наблюдаться при системных инфекциях, вызванных *Mycoplasma pulmonis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pasteurella pneumotropica*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Corynebacterium kutscheri*.

Возрастная атрофия (N) яичника (рис. 54)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Прекращение нормального эстрального цикла, вызванное возрастом,

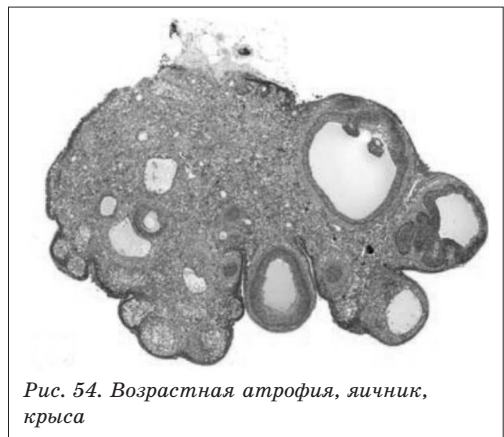


Рис. 54. Возрастная атрофия, яичник, крыса

истощение первичных фолликулов и изменения эндокринной системы, отзывчивость гипоталамо-гипофизарной оси яичников. Результат репродуктивного старения у самки.

Диагностические признаки:

- меньше, чем циклирующий яичник;
- уменьшение количества ооцитов, фолликулов и желтых тел;
- мало или нет первичных фолликулов;
- фолликулы и желтые тела, которые присутствуют, не типичны для нормальной стадии эстрального цикла. В основном три шаблона:
 - мало или нет растущих или антральных фолликулов; желтые тела видимы;
 - никаких желтых тел или недавних желтых тел; видимы большие атретические фолликулы; могут иметься кистозные фолликулы;
 - никаких желтых тел или недавних желтых тел; мало или вообще нет растущих фолликулов;
 - в строме видны избыточные интерстициальные клетки;
 - у пожилых мышей тяжи эпителиальных клеток и каналцев видимы и пронизывают интерстициальную ткань железы;
 - у пожилых крыс часто возникает атрофия яичников, связанная с гиперплазией ряда клеток половой системы стромального происхождения (гранулезные клетки, клетки тека, клетки Сертоли, клетки Лейдига и фибробласты стромального происхождения) и с липофусцином.

Дифференциальные диагнозы:

- Атрофия, вызванная ксенобиотиками или радиацией:
- ксенобиотик-индуцированная атрофия яичников может возникнуть в

результате воздействия радиации или химических веществ, поражающих примордиальные или первичные фолликулы или те, которые отвечают за синтез/высвобождение половых гормонов. Морфологическая дифференциация спонтанной возрастной атрофии от химически индуцированной атрофии яичников у пожилых животных затруднена.

Комментарий

Морфологические закономерности возрастной атрофии яичников варьируют и зависят от многих факторов. Морфология влагалища или матки часто зависит от изменений в яичнике. Если в яичнике имеются видимые атретические или кистозные фолликулы и не хватает желтых тел, во влагалище может отмечаться ороговение, что указывает на увеличение соотношения 17 бета-эстрадиола/прогестерона (постоянный эструс). Альтернативно, животные с видимыми желтыми телами иногда имеют вагинальную муцификацию, указывающую на снижение соотношения 17 бета-эстрадиола/прогестерона (то есть, постоянный диэструс). Возрастная атрофия яичника также сильно зависит от множества факторов, включая вид животных, их породу/линию и условия содержания. Возрастная атрофия яичников часто не диагностируется в исследованиях канцерогенности, и ее возникновение у пожилых животных, видимо, недооценивается.

Матеріал підготували:

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