



GLP-planet IV Сессия 5



Показатели нормы и патологии у лабораторных животных. Референсные интервалы. Биостатистика и метаанализ

Массовые коэффициенты органов лабораторных животных. Для чего мы взвешиваем органы?

Савватейкина А.И., врач-патоморфолог
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
savvatejkina.ai@doclinika.ru

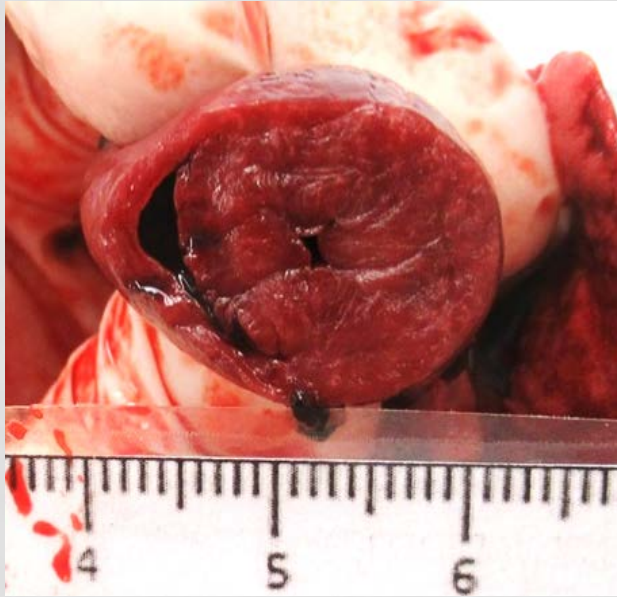
Органы, рекомендуемы обществом токсикологической патологии для регистрации массы:

- тимус
- сердце
- селезенка
- почки
- надпочечники
- печень
- семенники/яичники
- ГОЛОВНОЙ МОЗГ
- + мы рекомендуем также регистрировать массу легких с трахеей

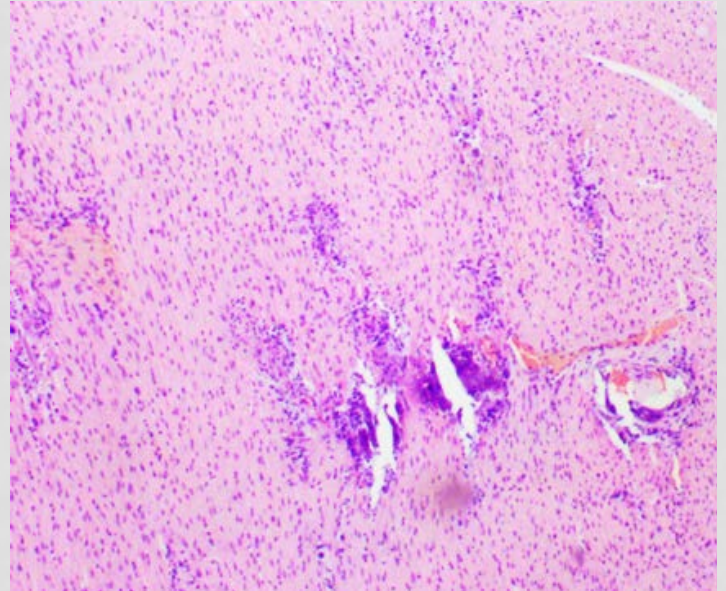


Эвисцерированные внутренние органы самца крысы: сердце, тимус, легкие, селезенка, почки, надпочечники, печень, семенники, головной мозг

СЕРДЦЕ

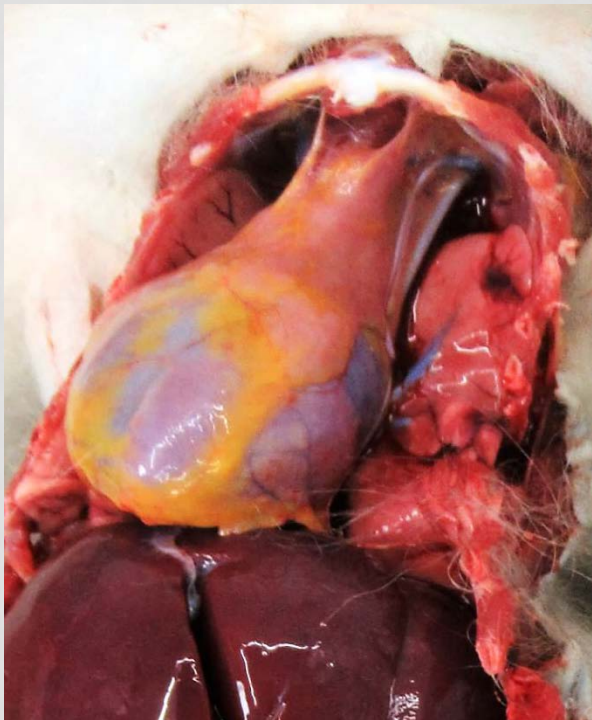


Эвисцерированное сердце самки хорька на разрезе: утолщение стенки, в миокарде – множественные мелкие беловатые пятнистые очаги различных форм



Гистологический срез сердца самки хорька: множественные очаги кардиомиопатии, очаги минерализации

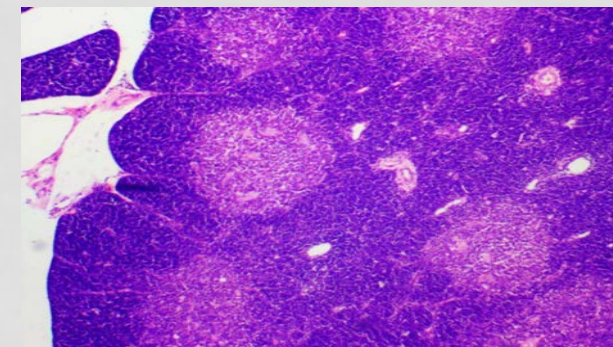
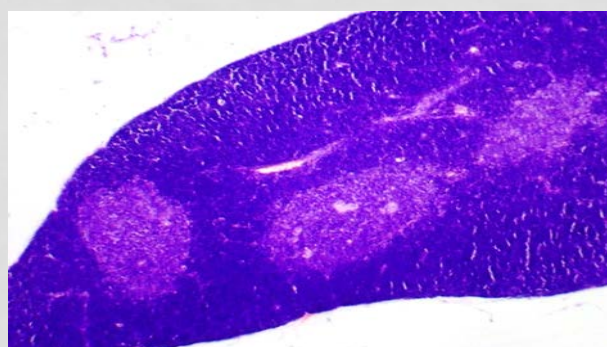
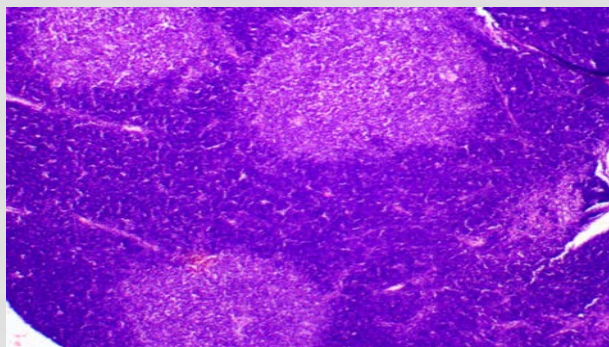
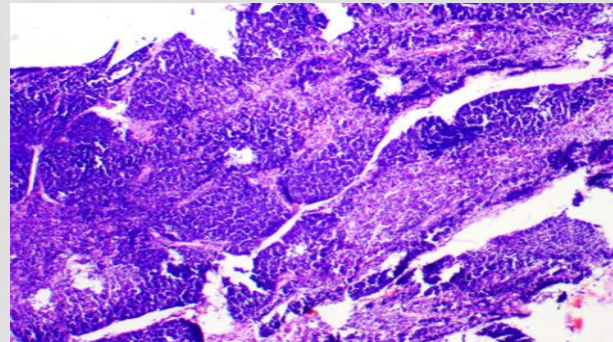
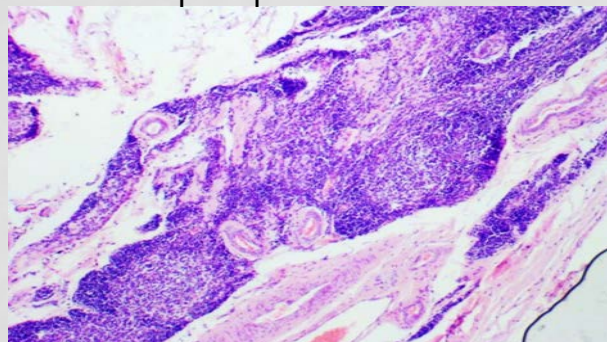
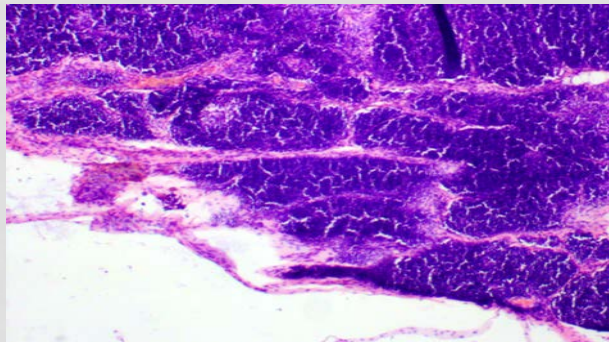
ТИМУС



Возрастная атрофия тимуса на примере самцов яванской макаки

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕЗЫ ТИМУСОВ ХОРЬКОВ

Атрофия



Патологические изменения отсутствуют

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов на массовые коэффициенты тимуса нелинейных крыс, % *

Препарат	Количество животных	Массовые коэффициенты тимуса	
		Самцы	Самки
Без препарата	400	0,220±0,009	0,220±0,010
парацетамол	300	0,132±0,012	0,139±0,014
пенталгин		0,138±0,017	0,146±0,018
ибупрофен		0,187±0,015	0,193±0,017
новиган		0,205±0,012	0,197±0,019
преднизолон		0,191 ± 0,011	0,193 ± 0,012
дексаметазон	300	0,172± 0,008	0,168± 0,010

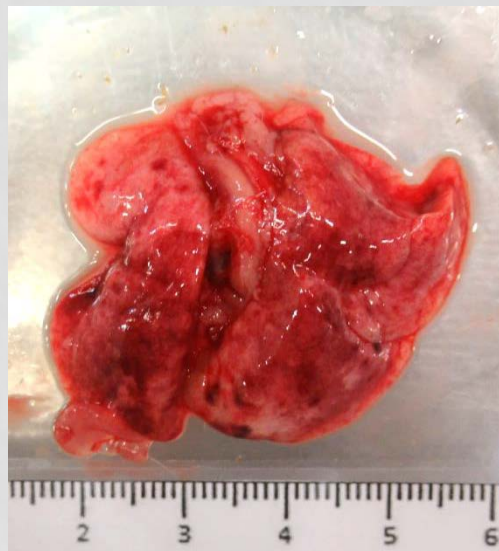


Эвисцерированный тимус самца хорька: патологические изменения отсутствуют

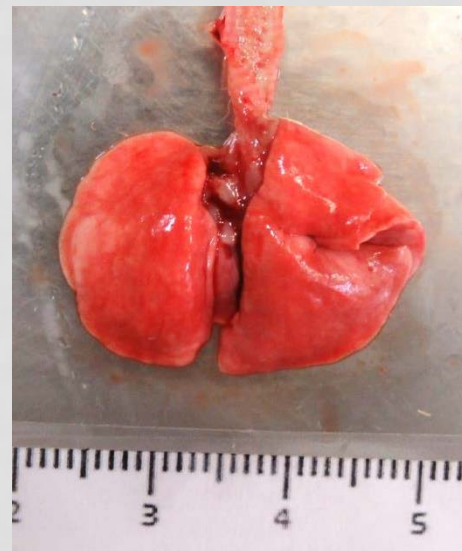
* Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Авдеева О.И., Ходько С.В., Ковалева М.А. Процентное соотношение массы внутренних органов с точки зрения поиска органа-мишени при оценке токсического воздействия // Международный вестник ветеринарии. 2013. №2. С. 59-63.

ЛЕГКИЕ

Под влиянием лекарственных средств формируются различные варианты поражения легких: интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, эозинофильная пневмония, некардиогенный отек легких, легочные васкулопатии, лекарственноиндуцированная системная красная волчанка, бронхолит, бронхиальная астма.



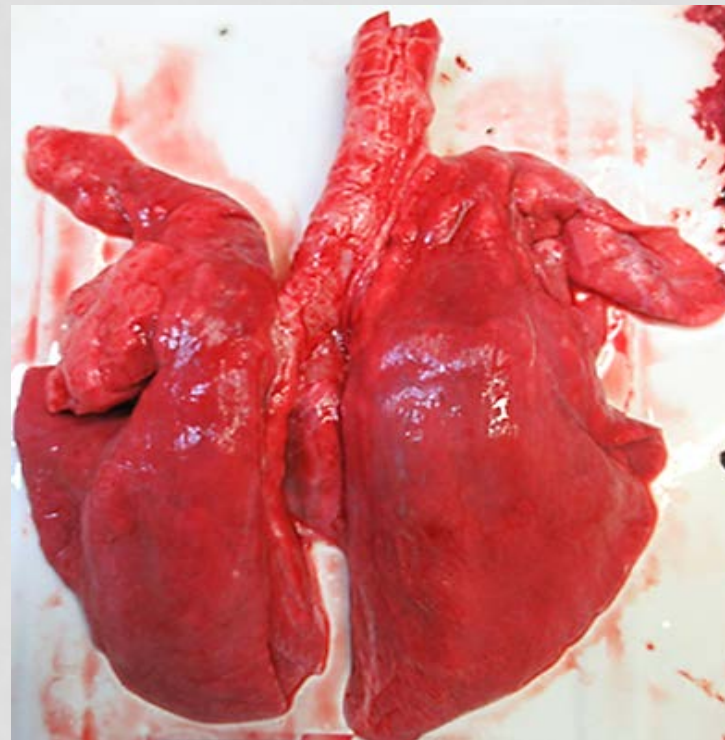
Эвисцерированные легкие самца крысы: отек, гиперемия, множественные диффузные точечные и пятнистые кровоизлияния



Эвисцерированные легкие самца крысы: макроскопические изменения отсутствуют



Эвисцерированные легкие самки карликовой свиньи: увеличение, воздушность, с множественными диффузными точечными и пятнистыми кровоизлияниями

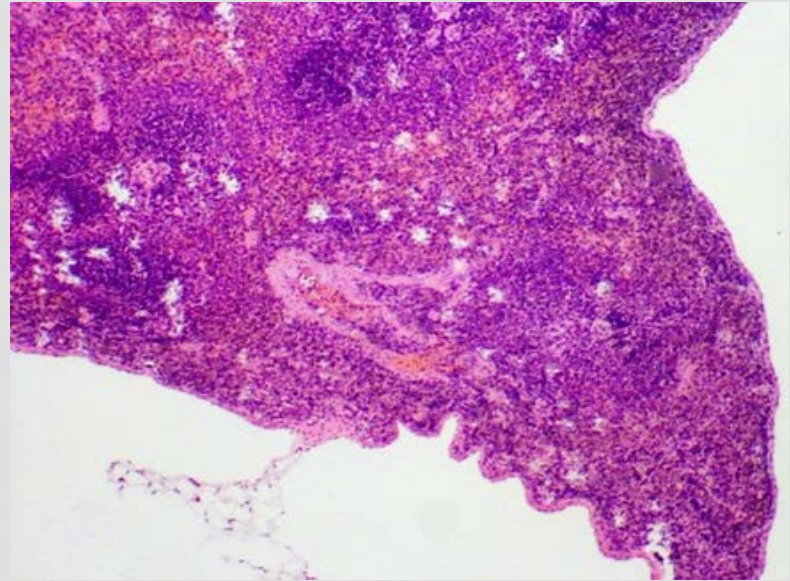


Эвисцерированные легкие самки карликовой свиньи: патологические изменения отсутствуют

СЕЛЕЗЕНКА



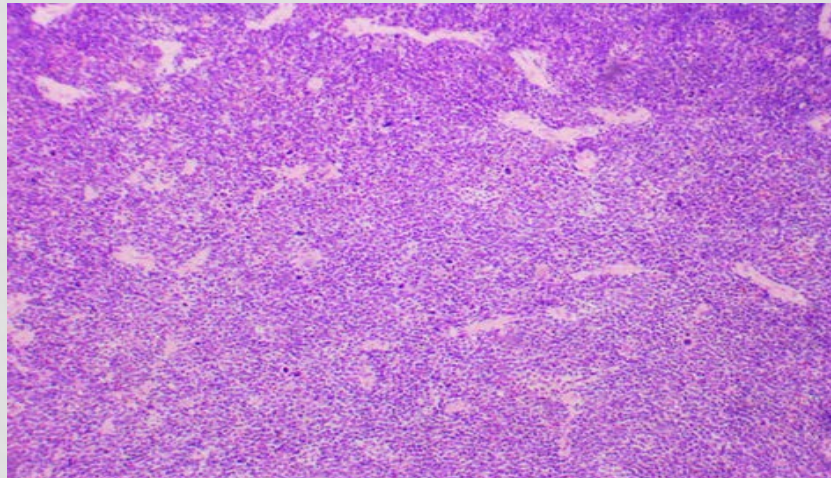
Эвисцерированная селезенка
самки крысы: уменьшение в
размере, сморщенность



Гистологический срез селезенки
самки крысы: атрофия



Эвисцерированная селезенка
самки хорька: увеличение,
бледность, множественные
точечные и пятнистые кровоизлияния

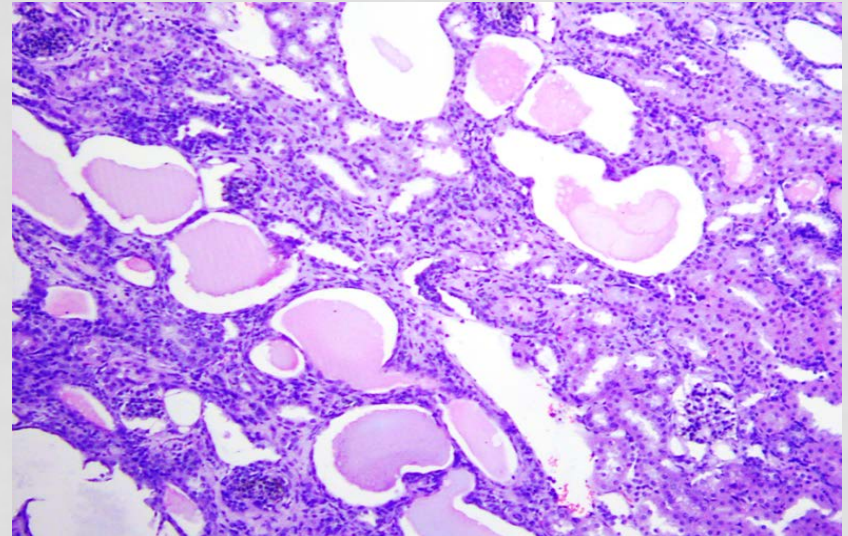


Гистологический срез селезенки
самки хорька: повышенный
экстрamedулярный гемопоэз.

ПОЧКИ



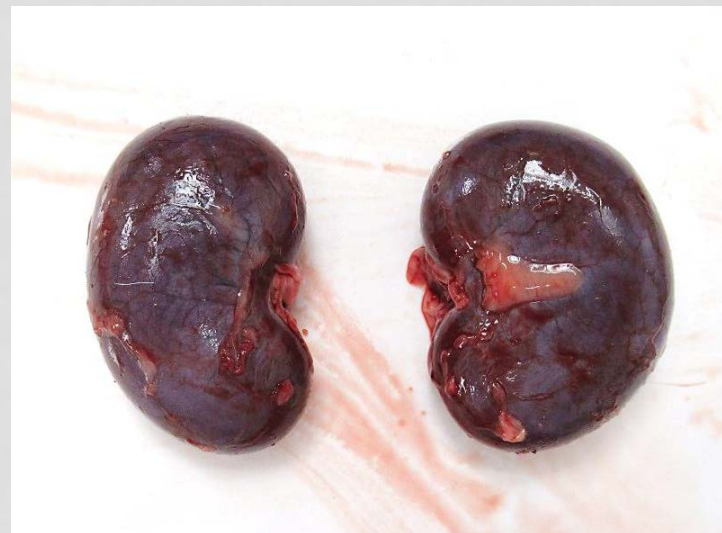
Эвисцерированные почки самки кролика: органы увеличены, набухшие, капсула напряжена



Гистологический срез почки самки кролика: дилатация многих почечных канальцев со слабо выраженной атрофией их эпителия, с накоплением в их просвете гиалиновых цилиндров. Нефропатия

Влияние нестероидных
противовоспалительных и антимикробных
препаратов
на массовые коэффициенты почек
нелинейных крыс, % *

Препарат	Количество животных	Массовые коэффициенты почек	
		Самцы	Самки
Без препарата	400	0,80±0,04	0,79±0,05
парацетамол	300	1,01±0,06	1,09±0,06
пенталгин		1,04±0,06	1,14±0,09
ибупрофен		0,98±0,07	0,97±0,09
новиган		0,85±0,10	0,83±0,12
цефтриаксон		500	1,04±0,05
klarитромицин	0,85±0,07		0,87±0,09
месалазин	0,91±0,11		0,89±0,07
циклосерин	0,84±0,05		0,85±0,08



Эвисцерированные почки самца
собаки породы бигль:
патологические изменения
отсутствуют

* Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Авдеева О.И., Ходько С.В., Ковалева М.А. Процентное соотношение массы внутренних органов с точки зрения поиска органа-мишени при оценке токсического воздействия // Международный вестник ветеринарии. 2013. №2. С. 59-63.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Влияние глюкокортикоидов на массовые коэффициенты надпочечников нелинейных крыс, % *

Препарат	Количество животных	Массовые коэффициенты надпочечников	
		Самцы	Самки
Без препарата	400	0,041±0,002	0,042±0,003
преднизолон	300	0,031 ± 0,002	0,029 ± 0,002
дексаметазон		0,023± 0,001	0,025± 0,003



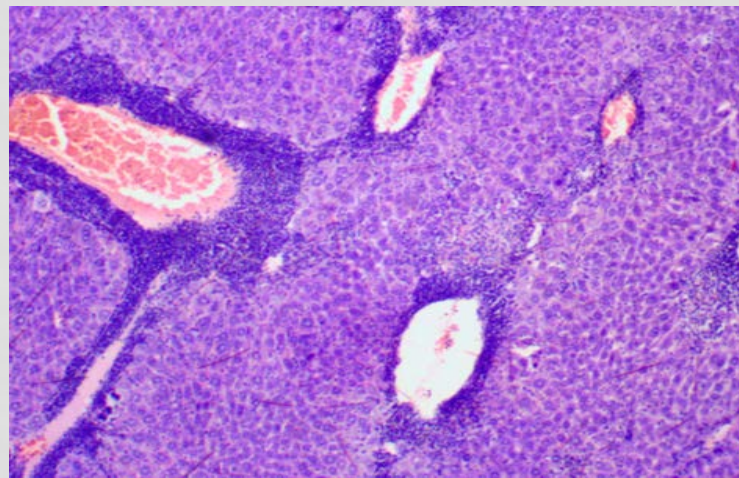
Эвисцерированные надпочечники самки яванской макаки: патологические изменения отсутствуют

* Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Авдеева О.И., Ходько С.В., Ковалева М.А. Процентное соотношение массы внутренних органов с точки зрения поиска органа-мишени при оценке токсического воздействия // Международный вестник ветеринарии. 2013. №2. С. 59-63.

ПЕЧЕНЬ



Эвисцерированная печень самца крысы: увеличение (края органы закруглены, капсула напряжена)



Срез печени самца крысы: выраженная диффузно-очаговая смешанноклеточная инфильтрация, представленная преимущественно нейтрофилами, в меньшей степени – лимфоцитами и макрофагами, сопровождающаяся очагами некроза гепатоцитов, синусоиды заполнены повышенным количеством лейкоцитов разного вида. Острый гепатит.

Влияние нестероидных
противовоспалительных и антимикробных
препаратов
на массовые коэффициенты печени
нелинейных крыс, % *

Препарат	Количество животных	Массовые коэффициенты печени	
		Самцы	Самки
Без препарата	400	5,18± 0,14	5,17±0,16
парацетамол	300	6,30±0,22	6,87±0,31
пенталгин		7,25±0,12	7,34±0,17
ибупрофен		5,99±0,14	6,15±0,12
новиган		6,13±0,18	6,23±0,14
цефтриаксон		500	6,15±0,23
klarитромицин	5,90±0,27		6,05±0,28
месалазин	6,15±0,29		6,10±0,28
цикloserин	6,25±0,25		6,18±0,29



Эвисцерированная печень самца яванской макаки: увеличение (края органа закруглены, капсула напряжена)

* Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Авдеева О.И., Ходько С.В., Ковалева М.А. Процентное соотношение массы внутренних органов с точки зрения поиска органа-мишени при оценке токсического воздействия // Международный вестник ветеринарии. 2013. №2. С. 59-63.

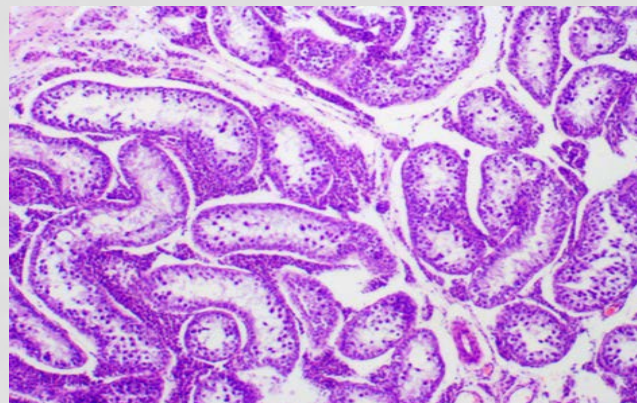
СЕМЕННИКИ



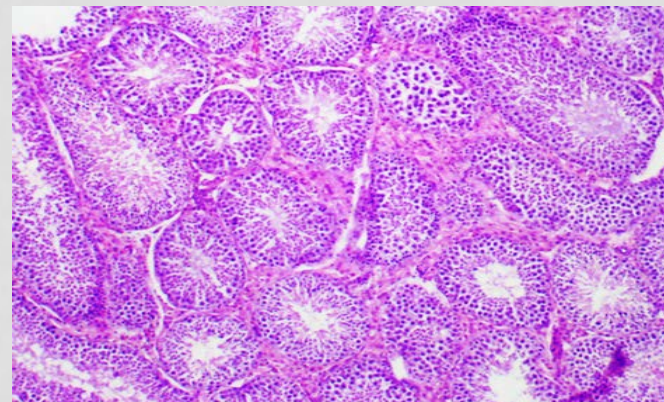
Различия в размерах семенников у половозрелых (слева) и неполовозрелых (справа) самцов яванской макаки



Эвисцерированные семенники самца хорька: уменьшение в размерах левого семенника и придатка



Гистологический срез семенника самца хорька: атрофические и дегенеративные изменения эпителия всех семенных канальцев

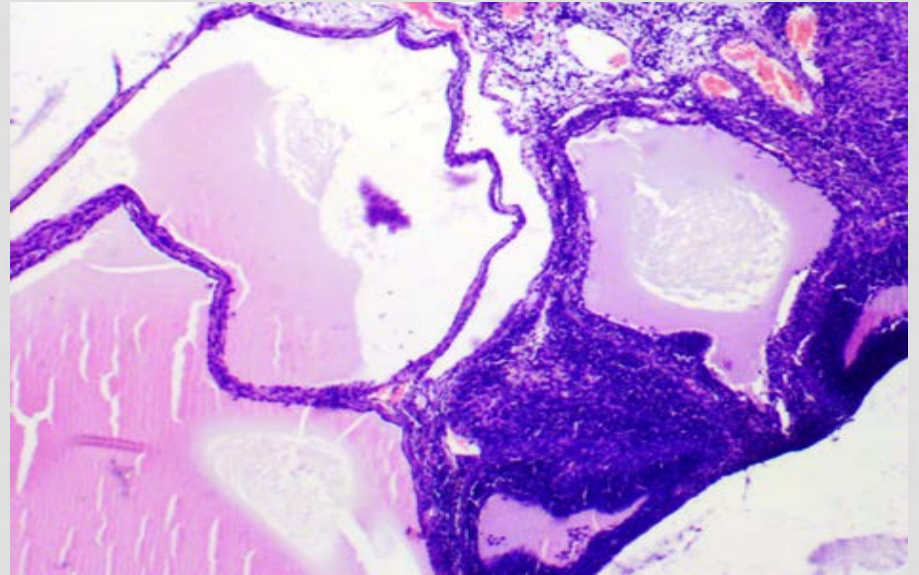


Гистологический срез семенника самца хорька: патологические изменения отсутствуют

ЯИЧНИКИ



Эвисцерированные яичники самки крысы: органы увеличены, бугристые, с множественными округлыми прозрачными образованиями



Гистологический срез яичника самки крысы: множественные крупные кисты.

ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Изменения веса мозга редко связаны с нейротоксичностью. Полезность измерения веса мозга заключается в возможности рассчитать соотношение веса органов к весу мозга.

Оценка соотношения массы органов и мозга является наиболее полезной в тех случаях, когда тестируемое вещество оказывает влияние на конечную массу тела, или для нормализации данных о массе органов, когда существует большая вариабельность между животными.

- Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation 2000 2 Amsterdam Elsevier Science
- Sellers R.S., Mortan D., Michael B., et al. Society of Toxicologic Pathology Position Paper: Organ Weight Recommendations for Toxicology Studies // Toxicologic Pathology. – 2007; 35(5): 751-755. DOI: 10.1080/01926230701595300.
- Тулегенова Г.А. Патоморфология миокарда крыс // Universum: медицина и фармакология. 2017. №3 (37)
- Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Авдеева О.И., Ходько С.В., Ковалева М.А. Процентное соотношение массы внутренних органов с точки зрения поиска органа-мишени при оценке токсического воздействия // Международный вестник ветеринарии. 2013. №2. С. 59-63.
- Попова Е.Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких // Практическая пульмонология. 2007. №2
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких // МС. 2016. №5.
- Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Лекарственные поражения почек // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2016. №4.
- Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников // ВСП. 2011. №5.
- P.W. Harvey, 11.13 - Toxic Responses of the Adrenal Cortex//Comprehensive Toxicology (Second Edition). – 2010; 265-289. DOI: 10.1016/B978-0-08-046884-6.01115-5.
- Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение // РМЖ. Гастроэнтерология. 2016. № 11. С. 721–727.
- Б.Г. Юшков, Е.А. Корнева, В.А. Черешнев Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. — Екатеринбург, УрО РАН, 2021. — 864 с.
- Яковлев И.Б., Апрятина В.А., Петленко С.В. Лекарственно-индуцированная мужская infertility. Проблемы репродукции. 2022;28(3):110-119.