

Непролиферативные и пролиферативные поражения женской репродуктивной системы крыс и мышей

(по материалам Проекта INHAND (Международная гармонизация номенклатуры и диагностических критериев поражения крыс и мышей) Dixon D., Alison R., Bach U., et al. Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Female Reproductive System// J Toxicol Pathol 2014; 27 (3&4 Suppl): 1S–107S)

Продолжение, начало в Т. 13, № 2/2019 – Т. 14, № 5/2020

Текома, злокачественная (М), яичник (рис. 117)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Опухоль стромальных клеток герминативного тяжа, злокачественная, тип – текома; Опухоль текальных клеток, злокачественная

Патогенез/клетка происхождения

Герминативный тяж/стромальные клетки

Диагностические признаки:

- состоит из плотно упакованных веретенообразных клеток, расположенных в мутовках, создающих узловатую структуру;
- шпинделеподобные клетки расположены в переплетенных пучках и закрученных узорах;
- присутствует переменное количество

во липидов и коллагена. Коллаген, если есть, то расположен между пучками клеток;

- могут возникать очаговые области минерализации и гиалинизации;
- митотические фигуры могут быть многочисленными;
- клеточный плеоморфизм присутствует;
- есть множество областей некроза, указывающих на быстрый рост;
- есть инфильтрация соседней ткани.

Дифференциальные диагнозы

Фиброма:

- нет липид нагруженных клеток;
- коллаген присутствует и расположен вокруг индивидуальных клеток, а не вокруг пучков клеток;
- клеточного плеоморфизма нет.

Фибросаркома:

- нет липид нагруженных клеток;
- коллаген присутствует и расположен вокруг индивидуальных клеток, а не вокруг пучков клеток;

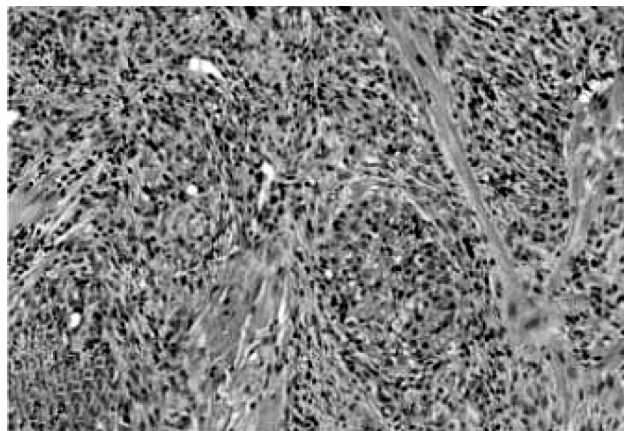


Рис. 117. Текома, злокачественная, яичник, крыса

- клеточный плеоморфизм часто присутствует и может включать гигантские и многоядерные клетки.

Опухоль гранулезных клеток, злокачественная.

Опухоль клеток Сертоли, злокачественная.

Дифференциация между текомами и другими стромальными опухолями клеток герминативного тяжа производится по наличию преобладающего типа клеток. В текоме основной тип клеток – текальный шпинделеподобный.

Текома, доброкачественная:

- отсутствие инвазивного роста;
- минимальная клеточная атипия или ее совсем нет;
- нет метастазов.

Ссылки

Alison and Morgan (1987a), Dixon et al. (1999).

Лютеома, доброкачественная (В), яичник (рис. 118–120)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Опухоль стромальных клеток герминативного тяжа, доброкачественная, тип – лютеома; Лютеинизированная опухоль гранулезных клеток, доброкачественная

Патогенез/клетка происхождения
Герминативный тяж/стромальные клетки

Диагностические признаки:

- состоит из сильно лютеинизированных клеток с обильной бледной гранулированной цитоплазмой и отчетливыми границами клеток;
- ядра круглые и овальные без существенной зернистости хроматина;
- есть внутриядерные цитоплазматические инвагинации и изредка присутствуют тучные клетки;
- опухоль обычно проявляет небольшую степень клеточного плеоморфизма;
- может быть разделена на небольшие дольки, разделенные соединительной тканью;
- размер пролиферативного поражения больше, чем у трех желтых тел.

Дифференциальные диагнозы

Дифференциация между лютеомами и опухолями других стромальных герминативных клеток производится по преобладающему клеточному типу.

Клетки гранулезных опухолей и теком не имеют такой однородно высокой степени лютеинизации.

Опухоль гранулезных клеток, доброкачественная:

- преобладают (> 70 %) гранулезные клетки и
- ядра имеют характерный хроматин и

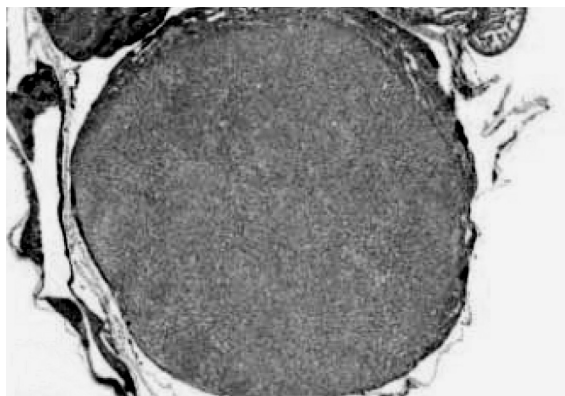


Рис. 118. Лютеома, яичник, крыса

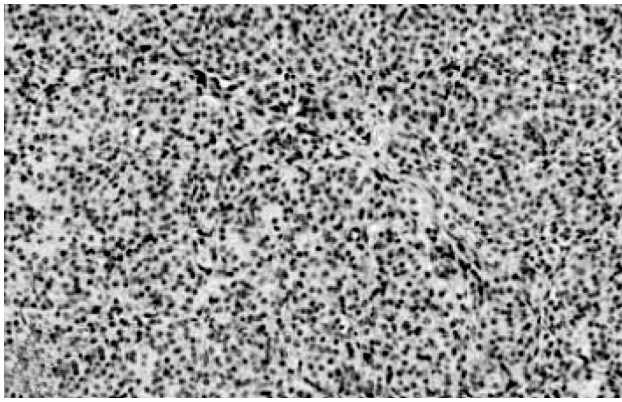


Рис. 119. Лютеома, яичник, крыса

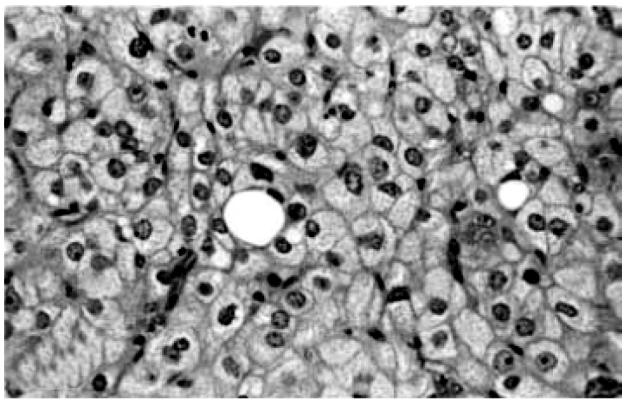


Рис. 120. Лютеома, яичник, крыса

- может иметь области лютеинизации, но эти области не преобладают и/или
 - может содержать тельца Колла-Экснера (Call-Exner bodies). Текома, доброкачественная:
 - преобладающим типом клеток (> 70 %) являются шпинделеподобные текальные клетки, расположенные в переплетенных пучках и мутовках;
 - лютеинизованные области, если они и присутствуют, не преобладают;
 - может присутствовать гиалинизированная или минерализованная строма.
- Опухоль герминативных клеток стромальная, смешанная, доброкачественная:

- состоит из смеси типов герминативных клеток/стромальных клеток (текальных, гранулезных, Сер-

толи, лютеиновых и стромальных); но ни один из типов не составляет > 70 % поражения.

Гипертрофия желтого тела:

- нет клеточного плеоморфизма/атипии;
- размер составляет менее трех желтых тел.

Комментарий

Лютеома злокачественная не обнаружена. Ядерная атипия или плеоморфизм не означает злокачественности. Лютеинизированные клетки иногда возникают при злокачественной гранулезных клеток. Если лютеома присутствует в каждом яичнике, то обычно принято отмечать ее как две отдельные опухоли у данного животного. Двустороннее распределение также следует отличать от гиперплазии, даже если размер поражения велик.

Ссылки

Alison et al. (1990), Gregson et al. (1984), Lewis (1987), Maekawa and Hayashi (1987).

Тератома, доброкачественная (В), яичник, матка (рис. 121 и 122)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Доброкачественная кистозная тератома; Дермоидная киста; Зрелая тератома

Патогенез/клетка происхождения

Многopотенциальная эмбриональная ткань

Диагностические признаки:

– должна содержать ткани, полученные из всех трех первичных

эмбриональных зародышевых слоев: эктодермы, мезодермы и энтодермы;

- тканевые компоненты обычно хорошо дифференцированы;
- может быть кистозной или твердой;
- кисты выстланы эпителием, который может быть кубовидным, кишечным, респираторным или кератинизированным/плоскоклеточным;
- часто наблюдаются зрелая нервная ткань, желудочно-кишечные элементы, скелетная мышца, ткань щитовидной железы, волосные фолликулы, хрящ и кость;
- отсутствие локальных инвазий или метастазов.

Дифференциальные диагнозы

Тератома, злокачественная:

- содержит плохо дифференцированную ткань, напоминающую эмбриональную ткань;

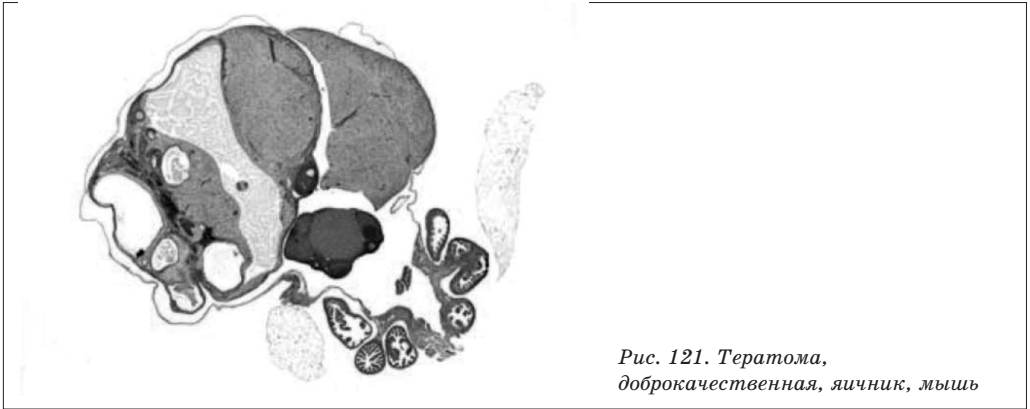


Рис. 121. Тератома, доброкачественная, яичник, мышь

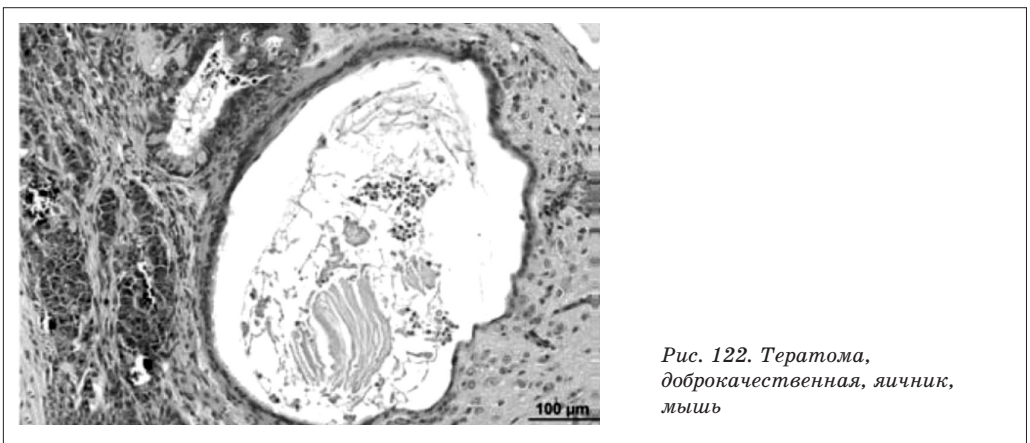


Рис. 122. Тератома, доброкачественная, яичник, мышь

- инвазия присутствует;
- могут присутствовать некроз и кровоизлияние;
- метастазы присутствуют.

Комментарий

Тератомы яичника обычно доброкачественны у крыс и мышей. Спонтанные тератомы матки являются необычными. Эти опухоли могут быть экспериментально индуцированы в матке такими методами, как смещение висцерального желточного мешка после фетэктомии у крыс.

Ссылки

Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Maekawa (1990), Miwa et al. (1987), Nielsen et al. (1976), Serov et al. (1973), Sobis (1987c).

Тератома, злокачественная (М), яичник, матка (рис. 123 и 124)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Незрелая тератома; Кистозная тератома

Патогенез/клетка происхождения

Многопотенциальная эмбриональная ткань

Диагностические признаки:

- обычно содержит ткани, полученные из всех трех основных эмбриональных зародышевых слоев: эктодермы, мезодермы и энтодермы;
- может быть кистозной или твердой;
- кисты выстланы эпителием, который может быть кубовидным, кишечным, респираторным или кератинизированным/плоскоклеточным;

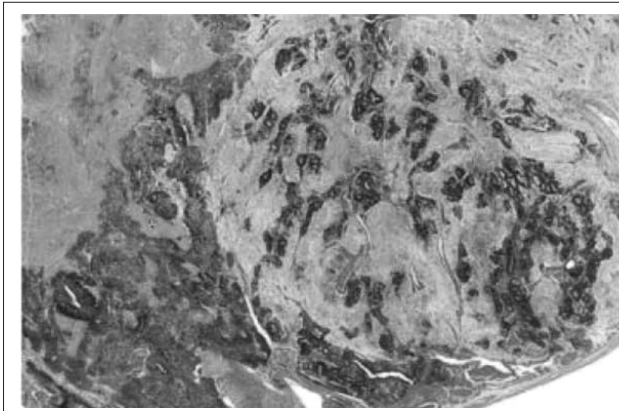


Рис. 123. Тератома, злокачественная, яичник, мышь

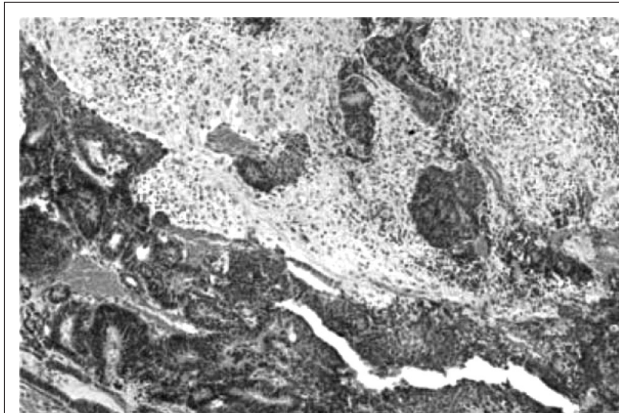


Рис. 124. Тератома, злокачественная, яичник, мышь

- ткани плохо дифференцированы и напоминают эмбриональную ткань;
- присутствует местная инвазия;
- могут присутствовать области некроза и кровоизлияния;
- метастазы могут присутствовать.

Дифференциальные диагнозы

Тератома, доброкачественная:

- ткани хорошо дифференцированы;
- отсутствие значительных областей кровоизлияний или некроза;
- отсутствие локальной инвазии;
- нет метастазов.

Комментарий

Спонтанные злокачественные тератомы матки встречаются редко.

Ссылки

Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Maekawa (1990), Miwa et al. (1987), Nielsen et al. (1976), Rehm et al. (1984), Serov et al. (1973), Sobis (1987c).

III. Матка и яйцеводы (маточные трубы)

A. Непролиферативные поражения

Аплазия, сегментная (N), матка

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Агенезис частичный; дисгенезис

Патогенез/клетка происхождения

Парамезонефрические протоки – отсутствие развития части рога матки/матки

Диагностические признаки:

- отсутствие одной или нескольких частей тела матки (обычно наблюдаются макроскопически);
- дефектное или anomальное разви-

тие тела матки в результате в anomальной анатомии.

Дифференциальные диагнозы

Атрофия:

- атрофия матки – это изменение, связанное с возрастом, или может быть вызвано ксенобиотиками, антиэстрогенами или овариэктомией, включая уменьшение размера/объема матки. Все компоненты матки присутствуют, хотя и уменьшаются.

Комментарий

Это не гистопатологическое поражение, а скорее анатомическая ненормальность. Это врожденное отсутствие развития ткани.

Ссылки

Davis et al. (1999), Faccini et al. (1990), Greaves et al. (1992), Leininger and Jokinen (1990).

Атрофия (N), матка, шейка матки, вагина (рис. 125 и 126)

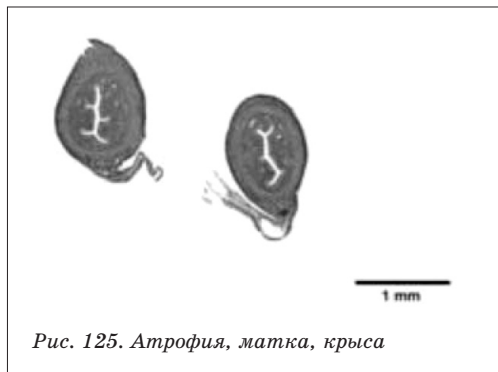


Рис. 125. Атрофия, матка, крыса

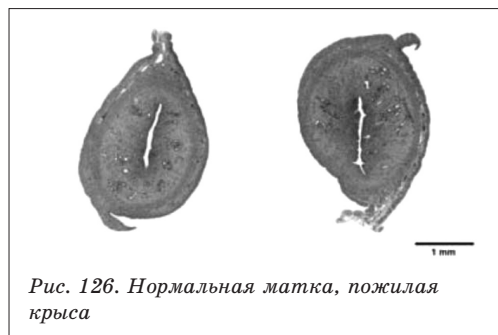


Рис. 126. Нормальная матка, пожилая крыса

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Эпителиальная; эндометриальная; миоэпителиальная; стромальная

Патогенез/клетка происхождения

Эпителий, клетки гладкой мускулатуры, стромальные клетки или их комбинации

Диагностические признаки:

- как правило, атрофия поражает всю матку;
- матка уменьшена по весу и размеру, с тонкими рогами;
- уменьшено количество эндометриальных желез;
- люминальные и железистые эпителиальные клетки уменьшаются в высоту (от кубовидных до плоских) без признаков гормональных влияний;
- ядра в атрофическом эпителии плотно упакованы вместе с уменьшенной цитоплазмой;
- снижение количества стромальных клеток (особенно у старших грызунов) с увеличением стромального коллагена (стромальная гиалинизация);
- ядра стромальных клеток имеют более округлые гиперхроматические ядра;
- уточнение миометрия с гладкомышечными клетками, уменьшенными по размеру.

Дифференциальные диагнозы

Незрелость:

- отсутствие значительного гормонального воздействия на матку у несовершеннолетних животных может имитировать присутствующую у пожилых животных картину, вызывая морфологические изменения, более или менее похожие на те, которые наблюдаются при истинной атрофии.

Гипоплазия:

- гипоплазия указывает на задержку развития.

Комментарий

Атрофия матки, связанная с овариэктомией, является классическим примером. Атрофия матки обычно наблюдается с увеличением возраста крыс и мышей и связана со снижением уровня эстрогена (и прогестерона). Подавление гонадотропинов, вероятно, предшествует снижению уровня овариального стероида и атрофии яичников, поэтому они часто связаны. Некоторые соединения, которые влияют на высвобождение гонадотропных гормонов или которые влияют на продукцию стероидов яичников, могут вызывать атрофию матки. Также длительное лечение прогестогеном может вызвать это явление. Циклофосфамид, алкилирующий агент, который препятствует развитию фолликулов в яичнике, может вызывать подавление уровней эстрогена в плазме и, следовательно, вызывать атрофию матки. Также первичное снижение количества рецепторов ядерных эстрогенов изменяет чувствительность ткани к эстрогенам. Подавление рецепторов эстрогена вызывает атрофию из-за снижения клеточной реакции на эстроген или родственные соединения. В некоторых случаях соединения индуцировали селективную атрофию некоторых компонентов матки: непрерывное введение тамоксифена мышам в течение 24 месяцев вызывало гиперплазию эндотелиального эпителия матки, сопровождалось атрофией миометрия в течение первых 3 месяцев с последующей атрофией как эндометрия, так и миометрия в течение оставшихся 21 месяцев исследования.

Ссылки

Carthew et al. (1996), Plowchalk et al. (1992).

Гипоплазия (N), матка (Рис. 127)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Эндометриальная; эпителиальная

Патогенез/клетка происхождения

Парамезонефрические протоки

Диагностические признаки:

- маленькая матка с уменьшенной железистой тканью и стромальными элементами, которые никогда не достигают полного развития;
- диагноз должен быть зарезервирован для неонатального или внутриутробного воздействия, или трансгенных моделей.

Дифференциальные диагнозы

Аплазия, сегментная:

- полное отсутствие одной или нескольких частей тела матки.

Атрофия:

- атрофия матки – это изменение, связанное с возрастом, или вызванное ксенобиотиками, включающее уменьшение размера/объема матки. Атрофия происходит после полного нормального развития.

Комментарий

Использование термина «гипоплазия» означает, что орган никогда не

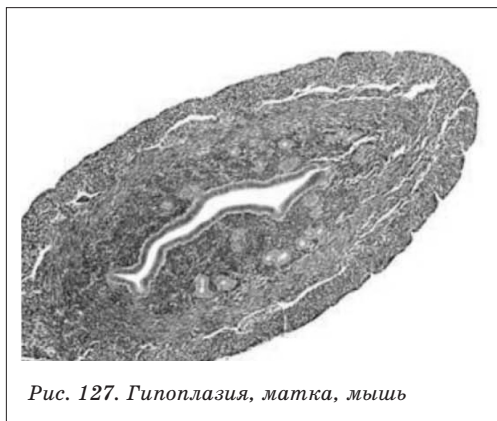


Рис. 127. Гипоплазия, матка, мышь

развивается до полной зрелости, тогда как атрофия подразумевает сокращение после полного развития. Морфологически трудно отличить эти два состояния. Гипоплазия эндометрия вызывается неонатальным воздействием высоких доз эстрогенов, в то время как воздействие на новорожденных антиэстрогенов приводит к гипоплазии у крыс. У трансгенных мышей с нарушенным геном рецептора эстрогена гипоплазия матки эндометрия также имеет место.

Ссылки

Branham et al. (1988), Dixon et al. (1997), Medlock et al. (1997).

Гипертрофия, эпителиальная (N), матка (рис. 128)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Люминальный и железистый эпителий

Диагностические признаки:

- эпителиальные клетки, выстилающие просвет матки и/или железы, имеют высокую столбчатую форму;
- цитоплазма/ядерное соотношение увеличивается, и клетки содержат слабо базофильную цитоплазму;
- внутри этого гипертрофированного эпителия часто видны митотические фигуры.

Дифференциальные диагнозы

Нет.

Комментарий

Гипертрофия эпителия матки часто наблюдается у крыс и мышей. Физиологическая гипертрофия, вызванная повышенным уровнем эстрогенов во время фазы проэструса и эструса,

обычно не регистрируется. Поскольку изменение опосредовано эстрогенами, часто наблюдается увеличение пролиферации. Сверхфизиологические уровни эстрогенов или соединений с эстрогенной активностью могут вызывать гипертрофию, превышающую наблюдаемую при нормальном эстральном цикле. Например, при персистирующем эструсе эпителий матки становится высоким столбчатым. Изменение, как правило, опосредуется через эстрогеновые рецепторы, присутствующие в эпителиальных клетках. В исследованиях повышенная частота эпителиальной гипертрофии может указывать на индуцированные лекарством изменения гормонального статуса (например, относительное доминирование эстрогена).

Ссылки

Biegel et al. (1998).

**Гипертрофия миометрия (N),
матка (рис. 129)**

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Гладкомышечные клетки миометрия

Диагностические признаки:

- матка увеличена и ригидна;
- увеличивается цитоплазматический объем клеток гладких мышц в миометрии.

Дифференциальные диагнозы

Нет.

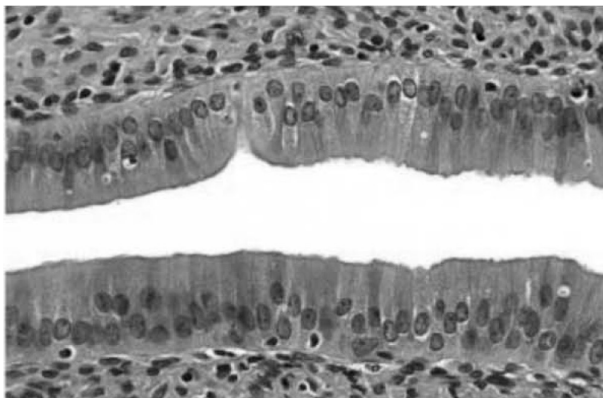


Рис. 128. Гипертрофия люминального эпителия, матка, крыса

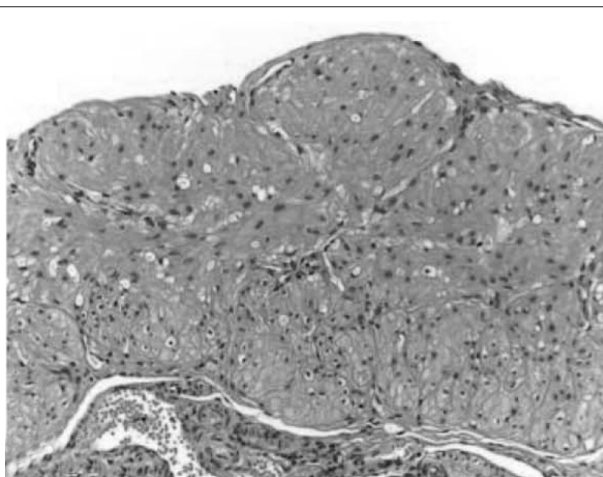


Рис. 129. Гипертрофия миометрия, матка, крыса

Комментарий

Гипертрофия миометрия – необычное изменение у крыс и мышей. Оно иногда сопровождается гиперплазией эндометрия. Определенные синтетические гормоны могут вызвать его. Эстрадиол бензоат, данный незрелым крысам, может вызвать это изменение. У зрелых самцов крыс Wistar анаболический андрогенный стероид нандролон деканат вызывал увеличение толщины миометрия, в то время как эндометрий был значительно тоньше. Предполагается, что экспрессия андрогенных рецепторов или эстрогенный и прогестероноподобный эффект этого соединения могут быть вовлечены в процессы, обуславливающие эту гипертрофию.

Ссылки

Gopinath and Gibson (1987), Lerner et al. (1966), Mobini Far et al. (2007).

Киста, неспецифическая (N), матка; шейка матки; вагина; яичник (см. Раздел «Яичник»)

Дилатация люминальная (N), матка (рис. 130)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Гидрометра, дилатация

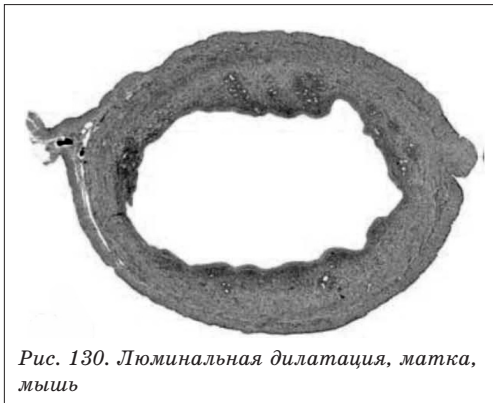


Рис. 130. Люминальная дилатация, матка, мышь

Патогенез/клетка происхождения Люминальный эпителий

Диагностические признаки:

- дилатация рогов матки серозной, белковой жидкостью; изменения часто наблюдаются при макроскопии;
- увеличение производства серозной жидкости является частью проэструсной фазы цикла, легко определяемой по состоянию вагинального эпителия (который демонстрирует раннюю кератинизацию, покрытую слоем муцифицированных клеток);
- в большинстве случаев вовлечены как рога, так и тело, но изменение также может появляться в одном роге или фокально;
- обычно подкладка эндометрия ослабляется или атрофируется, а стенка матки утончается из-за увеличения давления, но в менее тяжелых случаях эндометрий все еще может быть нормальным.

Дифференциальные диагнозы

Гематометра или пиометра:

- также могут вызвать расширение просвета, но должны наблюдаться соответственно признаки внутрипросветного кровоизлияния или гнойного воспаления. При наличии стромальных полипов эндометрия просвет также может расширяться.

Комментарий

Различие рогов матки является общим явлением у циклирующих крыс. Изменение является нормой во время фаз проэструса и эструса цикла, когда клетки эндометрия выделяют жидкость под воздействием эстрогена. Эстрогенные соединения также могут вызывать такое расширение рогов матки. Иногда это изменение сопровождается наличием кистозных расширенных желез. В исследованиях уве-

личение частоты люминальных дилатаций может указывать на вызванные лекарством изменения гормонального статуса (например, относительное преобладание эстрогена).

Дилатация, железистая, кистозная (N), матка (рис. 131)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Кистозная

Патогенез/клетка происхождения

Железистый эпителий

Диагностические признаки:

- фокальная дилатация ограниченного числа маточных желез серозной или белоксодержащей жидкостью;
- наблюдается заметная дилатация с компрессией выстилающего эпителия (кистозная дилатация/киста);
- нет увеличения митотической активности или признаков пролиферативных изменений.

Дифференциальные диагнозы

Гиперплазия, железистая, кистозная:

- это поражение можно отличить от железистой дилатации по отсутствию повышенной пролифератив-

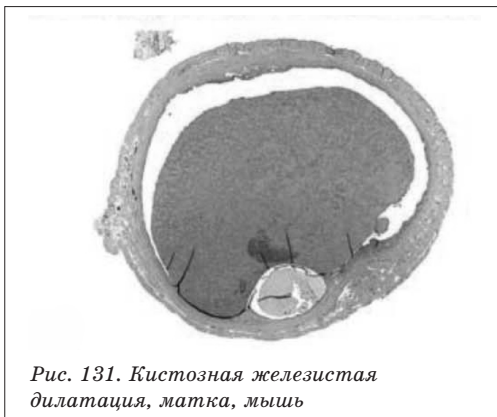


Рис. 131. Кистозная железистая дилатация, матка, мышь

ной активности желез, участвующих в дилатации железистой оболочки. Количество желез при кистозной гиперплазии эндометрия часто увеличивается, а стромальные компартменты обогащены коллагеном.

Комментарий

Обструкция железистых протоков может приводить к дилатации более базальных частей желез. Эта дилатация в большинстве случаев является чисто механическим изменением, ее нельзя путать с истинной кистозной гиперплазией эндометрия, которая является пролиферативным поражением. Это изменение обнаружено у 6 % крыс в двухлетних исследованиях. Модификацию термина – «кистозная» – следует использовать для дифференциации более тяжелой формы поражения, а не как отдельный диагностический термин.

Ссылки

Brown and Leininger (1992), Faccini et al. (1990), Greaves et al. (1992), Tucker (1997).

Аденомиоз (N), матка (рис. 132)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Эндометрий

Диагностические признаки:

- наличие хорошо дифференцированных элементов эндометрия (желез и стромы) в пределах миометрия;
- в наиболее ярко выраженных случаях очаги или узелки могут выступать из матки, но без прорыва серозной оболочки;

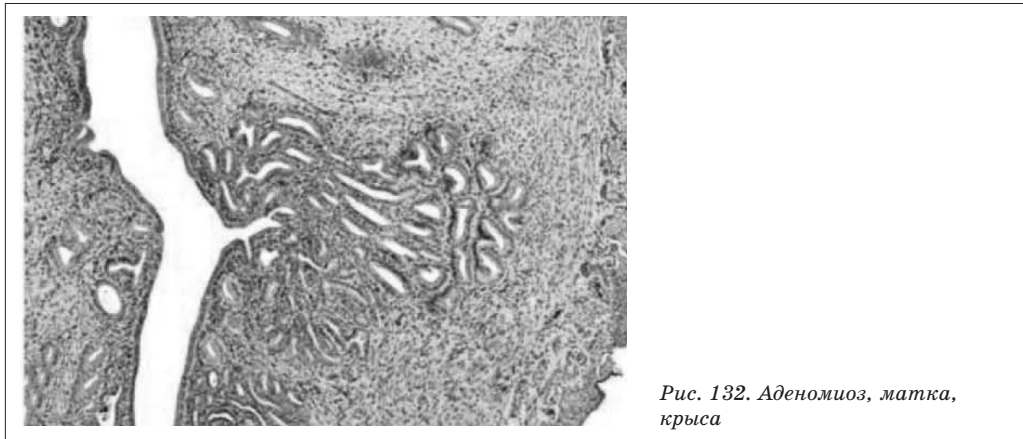


Рис. 132. Аденомиоз, матка, крыса

- нет признаков атипии эпителиальных или стромальных элементов;
- отсутствие реакции десмоплазии (накопления фиброзной ткани) на эпителиальные элементы.

Дифференциальные диагнозы

Аденома эндометрия:

- неопластическая пролиферация эпителиальных элементов, часто полипоидная и/или с проекцией в просвет матки, без признаков инвазии в смежные структуры.

Аденокарцинома эндометрия:

- атипичная, неопластическая пролиферация эпителиальных элементов с инвазией в миометрий. Может выходить за пределы серозной оболочки в брюшину. Плеоморфизм и атипичия распространены, и митозы могут быть частыми. В некоторых случаях наблюдается заметный десмопластический ответ на пролиферативные эпителиальные клетки.

Комментарий

Аденомиоз соотносят с эндометриозом у людей и приматов, но его нельзя к нему приравнять/использо-

вать в качестве синонима у грызунов, поскольку аденомиоз не распространяется на брюшную полость (что характерно для эндометриоза), и грызуны не менструируют. Причина этого поражения не полностью понятна, но считается, что оно связано с гормональным дисбалансом. Оно обычно встречается у старших мышей. Не так часто как у мышей, но все же его можно увидеть и у старших крыс. Аденомиоз был индуцирован у мышей введением модуляторов гормонов (эстрогена и/или прогестерона) и другими ксенобиотиками, индуцирующими гиперпролактинемия.

Ссылки

Faccini et al. (1990), Greaves (2012), Heywood and Wadsworth (1981), Leininger and Jokinen (1990), Maekawa and Maita (1996).

Матеріал підготували:

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