

## 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, № 6/2020

**Ангиоэктазия (N), матка (рис. 133)**

*Вид*

Мышь, Крыса

*Патогенез/клетка происхождения*

Сосудистая ткань

*Диагностические признаки:*

- наличие нескольких расширенных/кистозных мелких (тонкостенных) кровеносных сосудов, обычно в пределах миометрия, возможно, искажающих нормальную архитектуру;
- увеличенные капиллярные каналы, выстланные нормальными эндотелиальными клетками;
- может быть связана с тромбозом, кровоизлиянием или воспалением.

*Дифференциальные диагнозы*

Гемангиома:

- очаговые участки с увеличенным количеством заполненных кровью пространств, выстланных однородными эндотелиальными клетками, которые искажают архитектуру пораженной ткани.

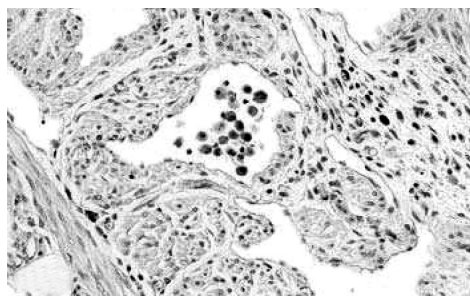


Рис. 133. Ангиоэктазия, матка, мышь

*Кровотечение:*

- внесосудистая кровь, присутствующая в эндометрии или миометрии. Застой:

- сильно расширенная, заполненная кровью сосудистая сеть, не искажающая пораженную ткань.

*Лимфоангиоэктазия:*

- расширенные лимфатические сосуды не содержат значительно количества эритроцитов и обычно пусты или заполнены только бледным белоксодержащим материалом.

*Комментарий*

Более распространена у мышей, чем у крыс. Эти изменения часто встречаются в связи с кистозной гиперплазией эндометрия, но могут возникать и независимо.

*Ссылки*

Brown and Leininger (1992), Davis et al. (1999), Faccini et al. (1990), Maekawa and Maita (1996).

**Инфильтрат воспалительными клетками (N), матка, яйцевод, шейка матки, вагина (рис. 134)**

*Вид*

Мышь, Крыса

*Модификации*

Эозинофильный; гистиоцитарный; нейтрофильный; лимфобластный; мононуклеарный; смешанный.

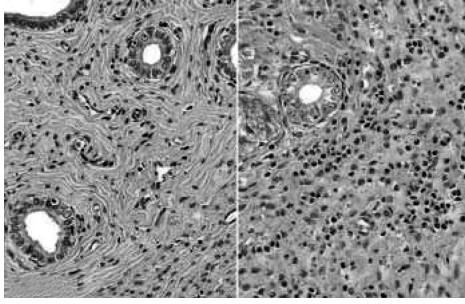


Рис. 134. Воспаление, клеточный инфильтрат по сравнению с нормой, матка, крыса

*Патогенез/клетка происхождения*  
Воспалительная реакция

*Диагностические признаки:*

- диффузная инфильтрация матки гранулоцитами, макрофагами, лимфоцитами или смесью вышеуказанных клеток;
- другие воспалительные изменения (сосудистые застои, отеки, экссудаты, некроз, фиброз) отсутствуют или имеют ограниченную степень тяжести.

*Дифференциальные диагнозы*

Инфильтрат лимфоцитарный эндометрия:

- эндометриальные лимфоциты распространены в эндометрии молодых крыс. В прошлом эндометриальные лимфоциты ошибочно описывались как эндоморфные полиморфноядерные гранулоциты из-за их лопастных ядер.

Инфильтрат нейтрофильный эндометрия:

- обычно присутствует в невоспаленном эндометрии во время фаз эстрального цикла, особенно во время метаэструса, и в эндометриозном эпителии в диэструсе. В этих случаях рекомендуется не отмечать его как изменение, так как это составляющая нормальной циклической активности.

Воспаление, эндометрий:

- воспалительная реакция эпителия матки и слизистой оболочки с вовлечением эпителиальных и стромальных компонентов.

**Воспаление, эндометрий (N), матка**  
(рис. 135 и 136)

*Вид*

Мышь, Крыса

*Синонимы*

Эндометрит

*Модификации*

Нейтрофильное; лимфобластное; мононуклеарное; смешанное. Другие модификации включают гнойное, гранулематозное

*Диагностические признаки:*

- воспалительные реакции могут быть ограничены слизистой оболочкой с

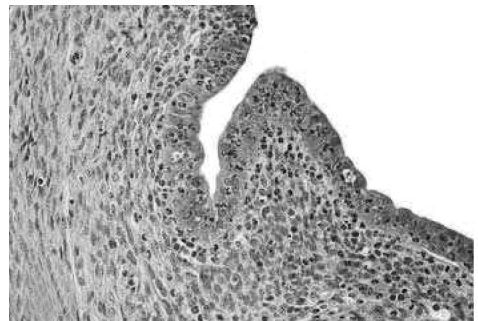


Рис. 135. Воспаление, эндометрий, нейтрофильное, матка, мышь



Рис. 136. Воспаление, эндометрий, лимфоцитарное, матка, мышь

- небольшим или отсутствующим экссудатом в просвете и с ограниченным участием миометрия;
- нейтрофилы и небольшое количество лимфоцитов присутствуют в эндометриальных железах и поддерживающей строме при остром воспалении;
  - внешний вид варьирует в зависимости от тяжести и продолжительности предшествующего острого воспаления; однако фиброз и инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами происходят при более хроническом воспалении;
  - эндометриальные железы могут быть атрофическими или кистозными из-за перигландулярного фиброза при хроническом воспалении;
  - подкладка эндометрия может быть разрушена, изъязвлена или в ней может отмечаться сквамозная метаплазия в зависимости от тяжести и продолжительности воспаления;
  - эпителиальные изменения протоков и желез варьируют от десквамации эпителиальных клеток до эрозии, изъязвления и некроза;
  - стромальные изменения включают отек, вазодилатацию и некроз.

Диагноз воспаления эндометрия должен быть зарезервирован для поражений, где присутствуют значительные эпителиальные и стромальные воспалительные изменения.

#### *Дифференциальные диагнозы*

Инфильтрат воспалительными клетками

Воспаление миометрия:

- более тяжелое поражение, чем эндометрит, которое распространяется на миометрий.

Пиометра:

- более тяжелое поражение, чем эндометрит со значительным гнойным экссудатом.

#### *Комментарий*

Воспаление эндометрия часто рассматривается как компонент гиперплазии эндометрия. Воспаление эндометрия следует отличать от нормальных воспалительных клеточных инфильтратов, присутствующих в матке. Инфильтраты эозинофилами распространены в эндометрии молодых циклирующих крыс, и их присутствие, по-видимому, не коррелирует с циклической активностью или с каким-либо патологическим процессом в матке. Инфильтраты нейтрофилами обычно присутствуют в невоспаленном эндометрии во время фаз эстрального цикла, особенно во время метаэструса и в эндометриальном эпителии – в диэструсе.

#### *Ссылки*

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

**Воспаление миометрия (N), матка**  
(рис. 137)

#### *Вид*

Мышь, Крыса

#### *Синонимы*

Миометрит

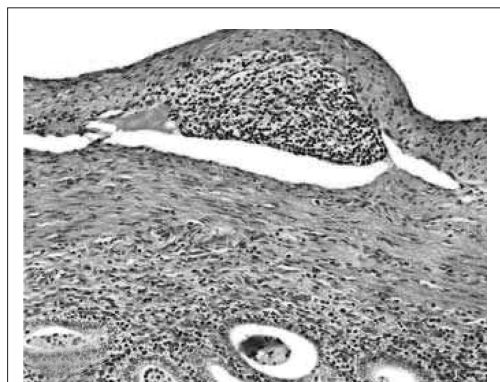


Рис. 137. Воспаление, смешанного типа, миометрий, матка, крыса

### *Модификации*

Нейтрофильное; лимфобластное; моноклеарное; смешанное. Другие модификации включают гнойное, гранулематозное

*Патогенез/клетка происхождения*  
Воспалительная реакция

### *Диагностические признаки:*

- воспалительная реакция, простирающаяся от слизистой оболочки, включает миометрий с ограниченным гнойным экссудатом в просвет;
- при острой воспалительной реакции в эндометриальных железах, поддерживающей строме и миометрии присутствуют нейтрофилы и небольшое количество лимфоцитов, по мере прогрессирования воспалительной реакции до субхронической нейтрофилы могут замещаться увеличением числа лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов;
- диагноз миометрита должен быть зарезервирован для поражений, когда имеется значительная вовлеченность миометрия. Хроническая воспалительная реакция, простирающаяся от слизистой оболочки, включает миометрий с ограниченным гнойным экссудатом в просвет;
- внешний вид варьируется в зависимости от тяжести и продолжительности предшествующего острого воспаления; однако существует фиброз и инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами при хроническом воспалении;
- эпителиальные изменения варьируются от десквамации эпителиальных клеток до эрозии, изъязвления и некроза;
- стромальные и миометрические изменения включают отек, вазодилатацию и некроз;

- эндометриальные железы могут быть атрофическими или кистозными из-за перигландулярного фиброза при хроническом воспалении;
- диагноз воспаления миометрия должен быть зарезервирован для поражений со значительным участием миометрия.

### *Дифференциальные диагнозы*

Воспаление эндометрия:

- воспалительное поражение, ограниченное эндометрием.
- Пиометра:
- часто следует за воспалением эндометрия со значительным гнойным экссудатом.

### *Ссылки*

Brown and Leininger (1992), Davis et al. (1999), King et al. (1996), Leininger and Jokinen (1990), Mobini Far et al. (2007).

**Воспаление матки (N), матка (см. разделы шейка матки и вагина), абсцесс (N), матка (рис. 138)**

### *Вид*

Мышь, Крыса

*Патогенез/клетка происхождения*  
Воспалительная реакция.

### *Диагностические признаки:*

- абсцесс характеризуется наличием центрального ядра некроза и нейтрофилов, окруженных капсулой;

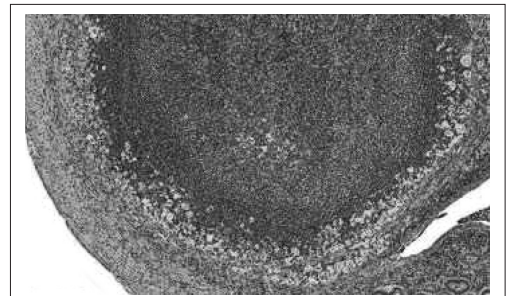


Рис. 138. Абсцесс, матка, мышь

- капсула первоначально состоит из нейтрофилов и фибринозного экссудата, который затем организовывается в грануляционную ткань и, в конечном итоге, при хроническом абсцессе, представлена волокнистой грануляционной тканью, инфильтрированной нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками.

#### *Дифференциальные диагнозы*

Инфильтрат воспалительными клетками, смешанными:

- менее обширное поражение, состоящее преимущественно из нейтрофилов, лимфоцитов, мононуклеарных клеток или других типов воспалительных клеток.

Гранулема:

- совокупность макрофагов (включая эпителиоидные и/или многоядерные) клетки с переменным, но меньшим количеством других лейкоцитов (нейтрофилов и лимфоцитов), а также ограниченным фиброзом и пролиферацией капилляров.

Опухоль, гранулярная клетка, доброкачественная.

Опухоль, гранулярная клетка, злокачественная:

- повреждения, как правило, локализируются на границе шейки матки и влагалища на поверхности серозной оболочки и состоят из крупных округлых клеток с бледной гранулированной эозинофильной цитоплазмой, которая слабо окрашивается с помощью PAS (окрашивание периодной кислотой по Шиффу). Ядра небольшие, темные и расположены в центре. Присутствует ограниченное количество соединительной ткани.

#### *Ссылки*

Greaves and Seely (1996).

## **Пиометра (N), матка (рис. 139)**

### *Вид*

Мышь, Крыса

### *Патогенез/клетка происхождения*

Пиометра является распространенным продолжением инфекции генитального тракта, вызванной *Mycoplasma pulmonis*. *Klebsiella oxytoca* также была идентифицирована как фактор, обуславливающий ее возникновение у пожилых мышей B6C3F1; однако и другая нормальная вагинальная флора, такая как *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*, может выступать в качестве способствующих факторов. Как правило, лечение эстрогенами повышает восприимчивость к пиометре; однако это зависит от породы крыс: крысы *Sprague Dawley* относительно устойчивы к этому эффекту эстрогенов, тогда как крысы *Wistar* и *Brown Norway* более чувствительны.

### *Диагностические признаки:*

- характерной особенностью пиометры является умеренное или сильное расширение просвета матки вследствие накопления вязкого гнойного или гнойно-кровянистого экссудата;
- маточный эндометрий изъязвляется и покрывается воспалительными клетками и некротическими фрагментами;



Рис. 139. Пиометра, матка, крыса

- может присутствовать сквамозная метаплазия в зависимости от гормонального статуса животного;
- воспалительные инфильтраты проникают глубоко в миометрий.

#### *Дифференциальные диагнозы*

##### Воспаление эндометрия:

- в просвете матки при эндометрите небольшое накопление экссудата.
- ##### Мукуметра:
- мукуметра – это стерильное накопление слизистого экссудата в матке в результате обструкции нормального оттока. Иногда оно может возникать вследствие неперфорирования влагалища у мышей.

#### *Ссылки*

Brossia et al. (2009), Davis et al. (1999), Leininger and Jokinen (1990), Suckow et al. (2006), Sundberg (1990).

#### **Гранулема (N), матка (рис. 140)**

##### *Вид*

Мышь, Крыса

##### *Патогенез/клетка происхождения*

Хроническая воспалительная реакция

##### *Диагностические признаки:*

- агрегат макрофагов (включая эпителиоидные и/или многоядерные клетки) с переменным, но мень-



Рис. 140. Гранулема, матка, мышь

шим содержанием других лейкоцитов (нейтрофилов и лимфоцитов) с различной степенью фиброза и пролиферации капилляров.

#### *Дифференциальные диагнозы*

##### Абсцесс(ы):

- плотно прикрепленное образование, обычно с центральным некротическим сердечником и волокнистой капсулой.

Инфильтрат смешанных воспалительных клеток:

- менее обширное поражение, состоящее преимущественно из нейтрофилов, лимфоцитов, мононуклеарных клеток или других типов воспалительных клеток.

Опухоль гранулированных клеток, доброкачественная.

Опухоль гранулированных клеток, злокачественная:

- повреждения, как правило, локализируются на границе шейки матки и влагалища на поверхности серозной оболочки и состоят из крупных округлых клеток с бледной гранулированной эозинофильной цитоплазмой, которая позитивно воздействует на PAS (окраску периодной кислотой по Шиффу). Ядра небольшие, темные и расположены в центре. Количество соединительной ткани ограниченное.

#### *Ссылки*

Greaves and Seely (1996).

#### **Амилоид (N) матки (рис. 141)**

##### *Вид*

Мышь

##### *Патогенез/клетка происхождения*

Внеклеточные отложения полипептидных фрагментов химически разнообразной группы гликопротеинов в различных тканях.

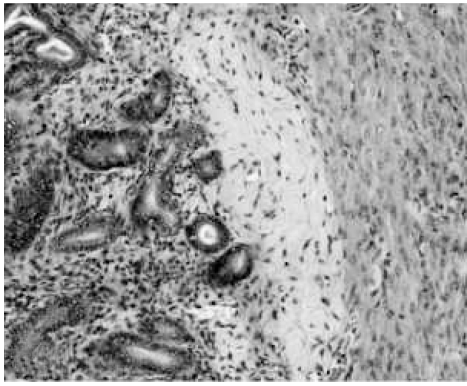


Рис. 141. Амилоид, матка, мышь

*Диагностические признаки:*

- аморфный эозинофильный материал, часто периваскулярный (особенно в периадвентициуме средних артерий), но также в строме эндометрия и миометрия;
- дает двулучепреломление зеленого луча при использовании поляризованного света и окраски Конго красным.

*Дифференциальные диагнозы*

**Некроз:**

- окраска Конго Красным дает негативный результат.

*Другие доказательства повреждения.*  
**Перерождение:**

- окраска Конго Красным дает негативный результат.

**Фиброз:**

- окраска Конго Красным дает негативный результат.

**Отеки:**

- степень эозинофилии варьирует вплоть до полного отсутствия.

Окраска Конго Красным дает негативный результат.

*Комментарий*

Амилоидные отложения в матке чаще всего наблюдаются у старых мышей нескольких линий, но не регистрируются у линий B6C3F1, BALB/c или C57BL/6.

*Ссылки*

Maekawa and Maita (1996), Myers and McGavin (2007).

**Пигмент (N) матки (рис. 142 и 143)**

*Вид*

Мышь, Крыса

*Модификации*

Гемосидерин; цероид; Липофусцин/цериод. Альтернативно, если пигмент не определен окончательно, цвета могут использоваться в качестве модификаторов

*Патогенез/клетка происхождения*

Коричневый, гранулированный пигмент, полученный из красных кровяных телец (гемосидерин) или липидов клеточных мембран (липофусцин/цериод)

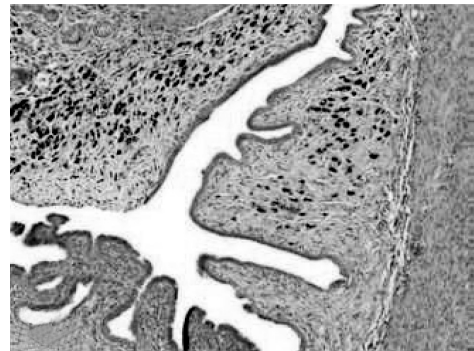


Рис. 142. Гемосидерический пигмент, матка, крыса

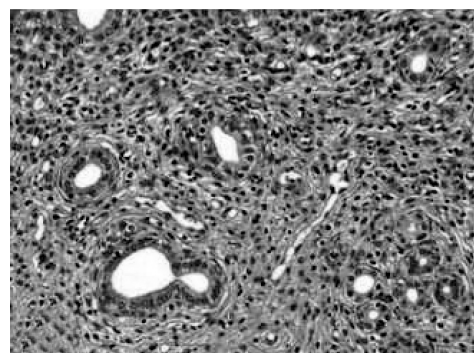


Рис. 143. Отложение цероидного пигмента, матка, крыса

*Диагностические признаки:*

**Гемосидерин:**

- золотисто-коричневый, гранулированный, железоположительный пигмент, полученный из эритроцитов;
- макрофаги, нагруженные гемосидерином, можно видеть вблизи эндометриальных желез и просвета эпителия;
- гемосидерин можно обнаружить в фагоцитарных периваскулярных стромальных клетках в эндометрии крыс;
- применяемые красители включают железосодержащий краситель Перла (Perl) или прусскую синь.

**Липофусцин/цериод:**

- состоит из продуктов распада липидов клеточных мембран;
- его появление связано с перерождением клетки, дегенерацией и/или некрозом;
- пигмент золотисто-коричневый и зернистый;
- специфические красители включают Судан черный, краситель Шморля, Масляный красный О, окраску липофусцина карболом, реакцию с периодной кислотой по Шиффу (PAS), реакцию с лизосомальной кислотой фосфатазой, эстеразой и быстрое окрашивание кислотой по Зилью-Нильсену (Ziehl-Neelsen acid fast stain).

**Цериод:**

- вариант липофусцина с аналогичными подходами к окрашиванию;
- золотисто-желтая аутофлуоресценция под ультрафиолетовым светом;
- специфические красители включают Судан черный, краситель Шморля, Масляный красный О, реакцию с периодной кислотой по Шиффу (PAS) и быстрое окрашивание кислотой по Зилью-Нильсену (Ziehl-Neelsen acid fast stain).

**Другие пигменты (пигмент, формалин):**

- осажженный формалином гемоглобин представляет собой темно-коричневый пигмент, который может появляться в тканях, которые фиксируются в неправильно забуференном формалине;
- пигмент является микрокристаллическим и анизотропным и, следовательно, обладает двулучепреломляющими свойствами, что позволяет легко обнаруживать его с использованием поляризованного света;
- он не окрашивается положительно в реакции с прусской синью;
- это артефакт.

*Дифференциальные диагнозы*

Нет.

*Комментарий*

Переменные количества макрофагов, нагруженных гемосидерином, часто присутствуют в эндометрии стареющих крыс в возрасте 10–12 месяцев. Пигмент гемосидерин легко окрашивается при использовании железосодержащего красителя Перла (Perl) или реакции прусской сини. Цериод и липофусцин трудно отличить друг от друга при обычной окраске гематоксилином-эозином, и для идентификации цериода/липофусцина можно использовать различные методы окрашивания, такие как Судан черный, краситель Шморля, Масляный красный О. Тем не менее, хотя цериод и липофусцин являются липохромами, состоящими в основном из липидных остатков в результате лизосомального расщепления различных мембран и, следовательно, тесно связаны между собой, ультраструктурные и химические характерные отличия существуют. Считается, что цериод находится на более ранней стадии окисления по сравне-



нию с липофусцином. Окраска по методу Шморля в сочетании с методом длительного окрашивания по Зилью-Нильсену позволяет различить оба пигмента, так как цероид дает негативный результат при использовании метода Шморля.

#### *Ссылки*

Brown and Leininger (1992), Cornillie and Lauweryns (1985), Maekawa and Maita (1996), Pears (1985).

#### **Апоптоз (N) клеток матки (рис. 144)**

#### *Вид*

Мышь, Крыса

#### *Модификации*

Эндометриальных; люминальных; эпителиальных; железистых и клеток стромы

#### *Патогенез/клетка происхождения*

Эндометриальные клетки, включая люминальные, эпителиальные, железистые, стромальные клетки

#### *Диагностические признаки:*

- пикноз и/или кариорексис ядер отдельных клеток;
- индивидуальное сжатие клеток с плотной, эозинофильной цитоплазмой;
- индивидуализированные клеточные обрывки с «галом» в люминальном и/или железистом эпителии.

#### *Дифференциальные диагнозы*

Течка/метаэструс:

- апоптоз, гибель одной клетки и дегенерация – это все нормальные физиологические реакции во время

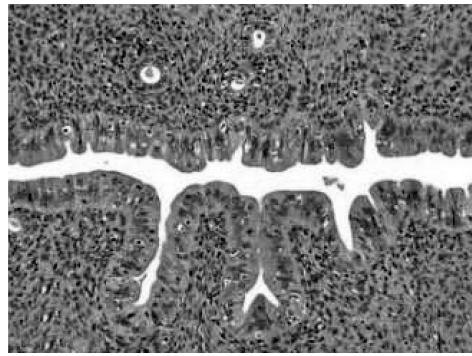


Рис. 144. Апоптоз люминального эпителия, матка, крыса

эстрального цикла, связанные с быстрым снижением уровня E2 в сыворотке после овуляции. Если животное циклирует нормально, диагноз апоптоза не следует использовать.

#### *Комментарий*

Эпителиальный и/или железистый апоптоз описан у животных с гормональным нарушением, влияющим на регулярную циклическую активность, таким, какое вызывают эстрогенные ксенобиотики. Изменение должно быть диагностировано только в том случае, если оно встречается чаще, чем обычно у циклирующего животного или наблюдается как характеристика гормонального нарушения у животного без признаков нормальной циклической активности.

#### *Ссылки*

Hendry et al. (1997).

#### *Матеріал підготували:*

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