

# 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, № 1/2020

## В. Ненеопластические пролиферативные поражения

### Гиперплазия интерстициальной клетки (И) яичника (рис. 77 и 78)

Вид: Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Может возникнуть как физиологический ответ на увеличение секреции лютеинизирующего гормона или в ответ на введение ксенобиотика.

Диагностические признаки:

- интерстициальные клетки увеличиваются пропорционально другим овариальным структурам;
- интерстициальные клетки, расположенные в тяжах или гнездах, могут быть увеличенные, полиэдральные с достаточно прозрачной до слабо-эозинофильной, иногда вакуолизированной цитоплазмой.

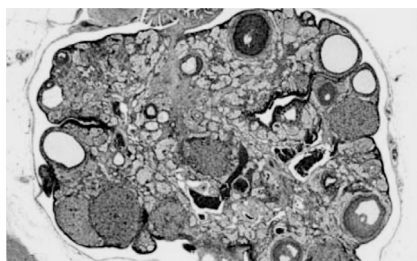


Рис. 77. Гиперплазия интерстициальной клетки яичника, крыса

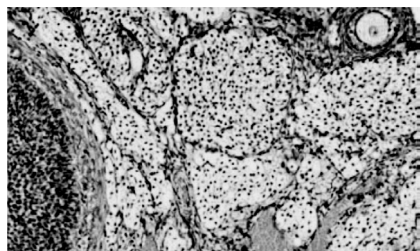


Рис. 78. Гиперплазия интерстициальной клетки яичника, крыса

### Дифференциальные диагнозы

Вакуоляция интерстициальной клетки:

- вакуолизированные клетки могут увеличиваться в результате накопления цитоплазматических вакуолей;
- может быть трудно отличить от истинной гипертрофии.

Гипертрофия интерстициальной клетки:

- интерстициальные клетки, расположенные в тяжах или гнездах, увеличенные, полиэдральные с достаточно прозрачной до слабо-эозинофильной, иногда вакуолизированной цитоплазмой;
- снижение ядерно-цитоплазматического отношения.

### Гиперплазия, тубулостромальная (Н), яичник (рис. 79 и 80)

Вид: Мышь, Крыса

Синонимы

Гиперплазия эпителиальная

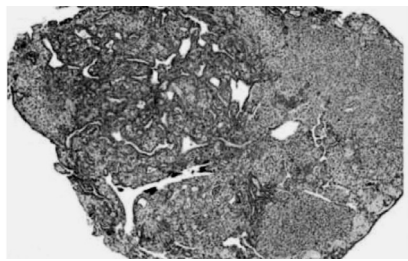


Рис. 79. Гиперплазия, тубулостромальная, яичник, мышь

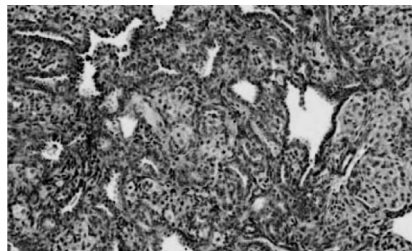


Рис. 80. Гиперплазия, тубулостромальная, яичник, мышь

*Патогенез/клетка происхождения*  
Поверхностный эпителий и стромальные клетки яичника.

*Диагностические признаки:*

- инфильтрация поверхностных эпителиальных клеток в яичник сопровождается различной пролиферацией стромальных клеток;
- как правило, диффузное поражение, но может быть очаговым/узловым;
- может образовывать кольцо гиперплазии вокруг яичника, особенно у мышей;
- может возникнуть минимальное растяжение на бурсальной поверхности;
- нет атипии;
- очаговые поражения меньше или равны размеру желтого тела;
- нет выраженного сжатия.

*Дифференциальные диагнозы*

Аденома, тубулостромальная:

- фокальное поражение большего диаметра, чем желтое тело или
  - сжатие очевидно и
  - может присутствовать слабый плеоморфизм/атипии;
- инвазия, если она присутствует, ограничена овариальной бурсой.

Гиперплазия, кистозная/папиллярная:

- отсутствие интерстициально-клеточного компонента и
  - эпителиальные клетки в целом выше, чем в тубулостромальных пролиферативных поражениях и/или
  - наличие кистозных и/или папиллярных структур.

*Комментарий*

Диффузные гиперпластические поражения очень распространены у старых мышей и у некоторых линий крыс.

*Ссылки*

Alison et al. (1990), Davis et al. (1999), Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Montgomery and Alison (1987), Peluso and Gordon (1992).

**Гиперплазия, кистозная/папиллярная (H), яичник (рис. 81)**

*Вид:* Мышь, Крыса

*Синонимы*

Гиперплазия, папиллярная; Гиперплазия, кистозная

*Патогенез/клетка происхождения*

Поверхностный эпителий яичника.

*Диагностические признаки:*



- небольшие очаговые, часто кистозные поражения, происходящие из поверхностного эпителия;
- часто присутствуют при *hilus* яичника, но нет доказательств интратрубного (*rete ovarii*) происхождения;
- кистозные очаги поражения, выложенные одним слоем эпителия (от кубического до столбчатого), который иногда может быть реснитчатым;
- кистозные поражения могут иметь папиллярные выступы в просвет кисты с 3 слоями хорошо дифференцированного эпителия, выстилающего *papilla*;
- некистозные поражения состоят из папиллярных выступов поверхностного эпителия яичника;
- нет клеточной атипии;
- пролиферативное поражение меньше или равно по размеру желтому телу.

*Дифференциальные диагнозы*

Гиперплазия, тубулостромальная:

- очаги поражения обычно находятся в яичнике, но преимущественно не на поверхности и
  - минимальное (если есть) распространение на поверхность яичника и
  - часто есть диффузные поражения и
  - есть стромальная гиперплазия и
  - отсутствуют кистозные или папиллярные структуры и/или
  - эпителий часто короче, чем при кистозной/папиллярной гиперплазии.

Цистоаденома:

- минимальная клеточная атипия может присутствовать и/или
- очаги поражения больше по размеру, чем желтое тело.

- Аденома, тубулостромальная:
- фокальные очаги поражения большего диаметра, чем желтое тело или
  - сжатие очевидно и
  - может присутствовать слабый плеоморфизм/атипия;
- инвазия, если она присутствует, ограничена овариальной бурсой.

#### Гиперплазия, *rete ovarii*:

- доказательства происхождения в пределах *rete ovarii*;
- может иметь растущие полипоидные очаги;
- ядрышки часто присутствуют в апикальной цитоплазме;
- может содержать участки ресничных клеток;
- может содержать гладкие мышцы.

#### Комментарий

Обычное поражение, особенно в хилусе некоторых крыс и мышей. Основным дифференциальным диагнозом является гиперплазия, однако различие кистозной/папиллярной гиперплазии от гиперплазии *rete ovarii* является сложным и произвольным, если доказательств внутритрубно происхождения (для поражения *rete ovarii*) нет.

#### Ссылки

Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Montgomery and Alison (1987), Peluso and Gordon (1992), Long (2002).

#### Гиперплазия, гранулезная клетка (Н), яичник (рис. 82)

Вид: Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Клетки гонадальных тяжей/стромальные клетки.

Диагностические признаки:

- клеточная морфология похожа на морфологию нормальной гранулезной клетки;

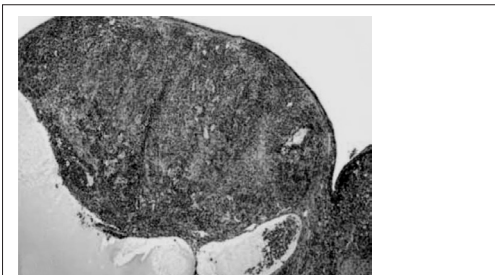


Рис. 82. Гиперплазия гранулезных клеток, яичник, крыса

- группы очагов или группы дезорганизованных гранулезных клеток;
- очаги могут быть кистозными;
- солидный очаг поражения меньше или равен по размеру желтому телу;
- ядра круглые до овальной формы с хроматическим очертанием;
- цитоплазма варьирует по степени лютеинизации от скудной до умеренной, слабо эозинофильна и вакуолирована;
- можно увидеть митотические фигуры;
- атипия минимальна или отсутствует;
- нет четкого сжатия окружающих тканей.

#### Дифференциальные диагнозы

Опухоль, гранулезная клетка, доброкачественная:

- четкое сжатие окружающей ткани;
- могут присутствовать переменные степени лютеинизации;
- диаметр некистозного, солидного пролиферативного поражения больше, чем размер желтого тела.

Лютеома, доброкачественная; Текома, доброкачественная; или опухоль, клетка Сертоли, доброкачественная:

- преобладает один тип клеток (> 70 %);
- дискретный узел;
- сжатие присутствует;
- диаметр пролиферативного поражения больше, чем размер желтого тела (опухоль клеток симкомы и Сертоли) или 3 желтых тел в случае лютеомы.

#### Комментарий

Гиперплазия гранулезных клеток обычно является фокальной/мультифокальной и должна быть дифференцирована тангенциальным или парасагитальным срезами через толстые слои гранулезных клеток, обычно присутствующих вокруг крупных фолликулов. Биология гиперплазии гранулезных клеток неизвестна и может быть стадией, предшествующей неопластическому поражению гранулезных клеток. Обработка селективным модулятором рецептора эстрогена (SERM) крыс приводит к увеличению плазменных концентраций лютеинизирующего гормона и эстрадиола-17β (E2) и нарушению овуляции, проявляющемуся в удержании ановуляторных (лютеинизированных) фолликулов, отсутствии лютеиновой оболочки и гиперплазии гранулез-

ных клеток. В этом исследовании кистозные поражения с общим диаметром больше, чем у желтого тела, были обратимыми и, таким образом, были определены в качестве скорее гиперплазии гранулезных клеток, чем аденомы. Поэтому в этом руководстве предлагается использовать в качестве диагностического признака диаметр роста солидной (твердой) ткани (то есть, некистозной), а не общий диаметр.

#### Ссылки

Alison et al. (1990), Davis et al. (1999), Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Lewis (1987), Long et al. (2001), Montgomery and Alison (1987).

### Гиперплазия, текальная клетка (Н), яичник

*Вид:* Мышь, Крыса

*Патогенез/клетка происхождения*

Клетки гонадальных тяжей/стромальные клетки.

*Диагностические признаки:*

- состоит из плотно упакованных веретенообразных клеток, обычно расположенных в переплетенных пучках и петлях, напоминающих узелки;
- в цитоплазме присутствует переменное количество липидных вакуолей;
- очаговое дискретное поражение, которое хорошо отграничено от окружающей ткани без сжатия;
- может присутствовать лютеинизация;
- нет клеточной атипии;
- размер меньше или равен размеру желтого тела.

*Дифференциальные диагнозы*

Текома, доброкачественная:

- четкое сжатие окружающей ткани;
- может присутствовать минимальная клеточная атипия;
- могут присутствовать переменные степени лютеинизации;
- размер пролиферативного поражения больше, чем размер желтого тела;
- коллаген, если он присутствует, редок и расположен вокруг пучков клеток.

Фиброз/фиброплазия:

- недостает липид-нагруженных клеток и лютеинизации;
- коллаген присутствует и расположен вокруг индивидуальных клеток;

– фиброплазия может быть связана с воспалительной инфильтрацией клетки и ангиогенезом.

**Фиброма:**

- недостает липид-нагруженных клеток и лютеинизации;
- сжатие присутствует;
- коллаген присутствует и расположен вокруг индивидуальных клеток, а не вокруг пучков клеток.

Лютеома, доброкачественная; Опухоль, гранулезная клетка, доброкачественная; или опухоль, клеток Сертоли, доброкачественная:

- преобладает один тип клеток (> 70 %);
- дискретный узел;
- может присутствовать клеточная атипия;
- размер пролиферативного поражения больше, чем размер *corpus luteum* (опухоль гранулезы и Сертоли) или 3 желтых тел в случае лютеомы.

*Комментарий*

В крысиной модели синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) было обнаружено, что текальные клетки были в избытке, и яичники демонстрировали гистопатологические особенности, сходные с таковыми у женщин с СПКЯ.

*Ссылки*

Alison et al. (1990), Davis et al. (1999), Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Wang et al. (2012).

### Гиперплазия, клетка Сертоли (Н), яичник (рис. 83)

*Вид:* Мышь, Крыса

*Патогенез/клетка происхождения*

Клетки гонадальных тяжей/стромальные клетки.



Рис. 83. Гиперплазия клеток Сертоли, яичник, мышь

*Диагностические признаки:*

- опухоли клеток Сертоли напоминают их тестикулярный аналог гистологически;
- часто возникают в хилусе;
- характеризуются канальцами, напоминающими семявыводящие, выстеленными клетками, с базально расположенными ядрами и обильной слабо эозинофильной, вакуолизированной цитоплазмой, распространяющимися в просвет;
- часто имеют области с фокальными гнездами клеток Сертоли без явных трубчатых структур;
- нет клеточной атипии;
- фокальное поражение меньше или равно размеру желтого тела;
- сжатие или капсула отсутствуют.

*Дифференциальные диагнозы*

Опухоль, клетка Сертоли, доброкачественная:

- четкое сжатие окружающей ткани;
- может присутствовать минимальная клеточная атипия;
- размер пролиферативного поражения больше, чем размер желтого тела;
- обычно присутствует волокнистая капсула.

Лютеома, доброкачественная; Текома, доброкачественная опухоль или опухоль гранулезных клеток, доброкачественная:

- преобладает один тип клеток (> 70 %);
- дискретный узел;
- сжатие присутствует;
- может присутствовать клеточная атипия;
- размер пролиферативного поражения больше, чем размер *corpus luteum* (опухоли гранулезы и текомы) или 3 желтых тел в случае лютеомы.

*Комментарий*

Образование канальцев, напоминающих семявыводящие, чаще всего наблюдается в старческих яичниках и отмечалось у крыс, гипофизэктомированных в возрасте 26 дней, с канальцами, появляющимися через 5 месяцев, но чаще всего в возрасте 11 месяцев. Спонтанная гиперплазия клеток Сертоли была описана у крыс Sprague-Dawley.

*Ссылки*

Alison et al. (1990), Davis et al. (1999), Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Engle (1946), Gregson et al.

(1984), Montgomery and Alison (1987).

**Гиперплазия, стромальная половая клетка, смешанная (H), яичник (рис. 84 и 85)**

*Вид:* Мышь, Крыса

*Модификации*

Диффузная, очаговая

*Патогенез/клетка происхождения*

Клетки гонадальных тяжей/стромальные клетки.

*Диагностические признаки:*

- поражение может характеризоваться переменным морфологическим спектром, включая гранулезные клетки, текальные клетки, клетки Сертоли и лютеиновые клетки, часто в разных количествах, но ни одна клетка > 70 %;
- общее поражение;
- клеточная атипия минимальна или отсутствует;
- у старых крыс можно выделить два различных поражения – очаговое и диффузный смешанный тип;
- у мышей обычно наблюдается только очаговый тип.

Очаговая гиперплазия:

- очаговые поражения являются дискретными и хорошо отграничены от прилежащих тканей;
- размер разрастания твердой (солидной) ткани (например, некистозная

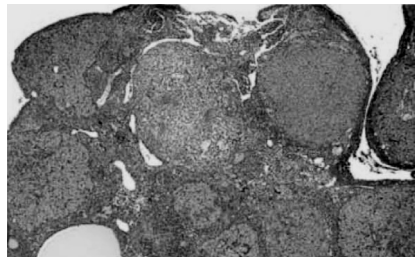


Рис. 84. Гиперплазия стромальных половых клеток, смешанная, многоочаговая, яичник, крыса

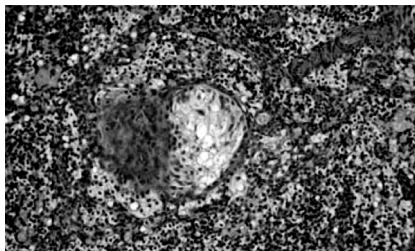


Рис. 85. Гиперплазия стромальных половых клеток, смешанная, диффузная, яичник, крыса

область) не превышает размер большого желтого тела;

- значительного сжатия или вытеснения ткани яичников нет.

Диффузный смешанный тип (тип характерный в старости):

- поражение может быть мультифокальным или диффузным и захватывать весь яичник;
- плохое отграничение; имеется постепенный переход в прилежащие ткани;
- отсутствие значительной атипии или инвазии;
- состоит из смеси стромальных и клеток гонадальных тяжей. Типы клеток, наиболее часто связанные с этим типом поражения – клетки Сертоли и стромальные клетки. Клетки Сертоли имеют прозрачную цитоплазму и собраны в шнуры или пряди, иногда в канальцах;
- может привести к общему увеличению размера яичника, но диаметр самого поражения меньше или равен диаметру нормального яичника.

*Дифференциальные диагнозы*

Опухоль, половая клетка, стромальная, смешанная, доброкачественная:

- дифференциация гиперплазии и опухолей стромальных клеток гонадальных тяжей произвольна и сложна;
- определенная масса с сжатием соседней ткани;
- может присутствовать очаговая атипия;
- очаговые поражения с некистозной областью, большей, чем размер желтого тела, являются опухолью;
- диффузное смешанное поражение, превышающее размер нормального яичника – опухоль.

Опухоль, гранулезная клетка, доброкачественная опухоль; Сертоли клетка, доброкачественная или лютеома, доброкачественная или текома, доброкачественная:

- преобладает один тип клеток (> 70 %);
- дискретный узел;
- сжатие присутствует;
- диаметр пролиферативного поражения больше, чем размер желтого тела (опухоли гранулезных клеток, текальных клеток и клеток Сертоли) или 3 желтых тел в случае лютеомы.



Рис. 86. Гиперплазия мезоовариальных гладкомышечных клеток, крыса

#### *Комментарий*

Распространенная гиперплазия смешанного типа (тип характерный в старости) часто встречается у старых крыс.

#### *Ссылки*

Alison et al. (1990), Lewis (1987), Montgomery and Alison (1987).

#### **Гиперплазия, гладкие мышцы, мезоовариальные (H), яичник (рис. 86)**

*Вид:* Крыса

*Патогенез/клетка происхождения*

Гладкая мышца.

*Диагностические признаки:*

- нерегулярные участки чрезмерной гладкой мускулатуры внутри мезоовариума, суспензионные связки или яичниковые хилусы;
- гладкие мышечные волокна расположены параллельно или нерегулярно.

*Дифференциальные диагнозы*

Лейомиома, мезоовариальная:

- клетки лейомиомы организованы в переплетающиеся и перекрещивающиеся пучки или иногда мутовки.

#### *Комментарий*

Гиперплазия мезоовариальной гладкой мускулатуры была отмечена в связи с развитием лейомиомы, индуцированной экспериментально у крыс после введения  $\beta$ -адренергических агонистов. У мышей не сообщалось о подобных изменениях.

#### *Ссылки*

Gopinath and Gibson (1987), Kelly et al. (1993), Nelson et al. (1972).

*Матеріал підготували:*

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