

## 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, № 2/2020

### Гиперплазия, *rete ovarii* (Н) яичник (рис. 87)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения  
Эпителий *rete ovarii*

Диагностические признаки:

- диффузное утолщение ретикулярного эпителия; клетки могут быть гипертрофированными, вакуолизированными или плотно упакованными;
- подтверждение происхождения из *rete ovarii* (наличие в *hilus*; соединение с внутри- или внеовариальной *rete*);
- может иметь очаговые полипоиды в росте;
- более обширные поражения могут иметь небольшой папиллярный рисунок;
- ядрышки часто присутствуют в апикальной цитоплазме;
- может содержать участки ресничных клеток;
- может содержать гладкие мышцы;
- может встречаться в цистически расширенных канальцах.

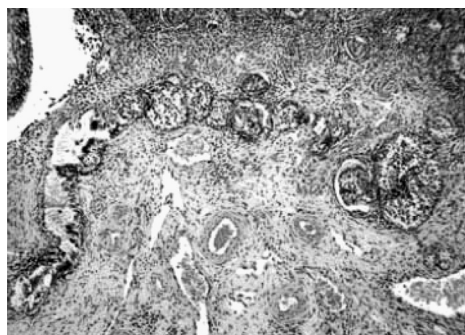


Рис. 87. Гиперплазия, *Rete Ovarii*, яичник, крыса

Дифференциальные диагнозы

Аденома, *rete ovarii*:

- наполнение пораженного *rete* канальца внутритрубной массой.

Киста, *rete ovarii*:

- отсутствие гиперплазии и утолщение эпителия *rete*.

Киста, параовариальная:

- встречается в параовариальных структурах без видимой связи с овариальным хилусом или внутривариальными структурами.

Гиперплазия, кистозная/папиллярная:

- возникает из поверхностного эпителия; никаких свидетельств о происхождении из *rete ovarii*.

Комментарий

Частота фиксации этого изменения, связанного с возрастом, может быть занижена из-за его неприметного внешнего вида, расположения на периферии яичника и необязательности присутствия *rete* в случайно ориентированных срезах. Гиперплазия *rete ovarii* была отмечена у мышей CD-1, а у крыс происходит с более высокой частотой у линии Wistar Han. Отличие от кистозной/папиллярной гиперплазии, которые возникают из поверхностного эпителия яичника, является произвольным и трудным.

Ссылки

Kon et al. (2007), Long (2002).

### С. Неопластические пролиферативные поражения

Аденома, *rete ovarii* (В), яичник (рис. 88)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения  
Эпителий *rete ovarii*



Рис. 88. Rete Ovarii аденома, яичник, крыса

*Диагностические признаки:*

- заполнение пораженного канальца rete внутриканальной массой;
- обычно имеют папиллярные структуры с центральным стеблем и ветвящейся фиброваскулярной стромой;
- клетки являются кубовидными до столбчатых со скудной цитоплазмой и часто, с центральными до апикальных, ядрами;
- как правило, нет признаков наличия секреторного материала;
- иногда наблюдаются очаги ресничных клеток и очаги плотно упакованных базофильных клеток с гиперхромными ядрами;
- отсутствие признаков экстраваскулярного инвазивного роста или клеточной атипии.

*Дифференциальные диагнозы*

*Гиперплазия, rete ovarii:*

- отсутствие заполнения пораженного канальца rete внутриканальной массой.

*Цистоаденома:*

- не возникает из rete ovarii.

*Комментарий*

Частота фиксации этого изменения, связанного с возрастом, может быть занижена из-за его не приметного внешнего вида, расположения на периферии яичника и необязательности присутствия rete в случайно ориентированных срезах. Аденома rete ovarii была отмечена у мышей CD-1, а у крыс происходит с более высокой частотой у линии Wistar Han. Отличие от цистоаденомы (возникающей из поверхностного эпителия яичников) является трудным и произвольным. Определяющим критерием адено-

мы rete ovarii является очевидное происхождение в экстраовариального или внутриовариального rete. Насколько известно авторам, карцинома rete ovarii не отмечалась у мышей и крыс.

*Ссылки*

Long (2002).

**Цистоаденома (В), яичник (рис. 89 и 90)**

*Вид*

Мышь, Крыса

*Патогенез/клетка происхождения*

Поверхностный эпителий яичника

*Диагностические признаки:*

- одиночные или множественные кистозные и/или папиллярные структуры, выстланные кубическим или низким столбчатым эпителием, который может быть ресничным;
- обычно присутствует на поверхности яичника без инвазии или с небольшой инвазией в собственно яичник;
- некистозные поражения состоят из узелков или папиллярных структур, выступающих из поверхностного эпителия яичника;

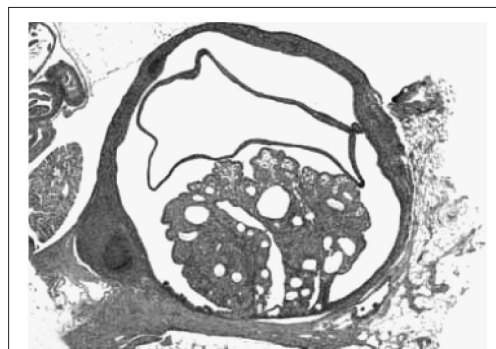


Рис. 89. Цистоаденома, яичник, мышь

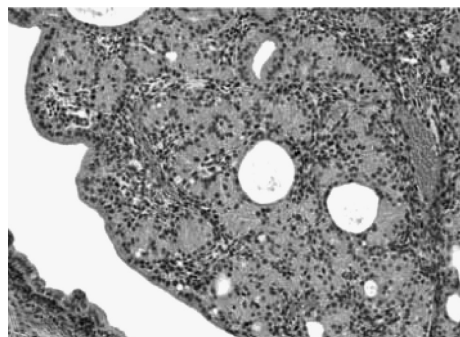


Рис. 90. Цистоаденома, яичник, мышь

- кисты могут содержать серозную жидкость или кровь;
- как правило, нет клеточной атипии или она незначительная;
- кисты и папиллярные структуры отделены тонкой стромой;
- часто присутствует компрессия смежной стромы яичника, но нет никакой инвазии;
- пролиферативное поражение больше по размеру, чем желтое тело.

#### Дифференциальные диагнозы

Гиперплазия, кистозная/папиллярная:

- одиночный слой хорошо дифференцированных эпителиальных клеток;
- нет атипии;
- повреждение меньше или равно размеру желтого тела.

Цистаденокарцинома:

- частая клеточная атипия и плеоморфизм;
- митотические фигуры часты;
- инвазия в перивариальную ткань или метастазы.

Аденома, *rete ovarii*:

- интраовулярное поражение, возникающее из *rete ovarii*.

Аденома, тубулостромальная:

- внутриовариальное поражение;
- часто имеет стромальный компонент, содержащий в различной степени лютеинизированные клетки.

#### Комментарий

Обычное поражение у некоторых линий мышей; не характерно для крыс. Дифференцирование цистаденомы от аденомы *rete ovarii* является сложным и произвольным, если доказательств интратрубного происхождения не наблюдается.

#### Ссылки

Alison and Morgan (1987a), Alison et al. (1987b), Alison et al. (1990), Gregson et al. (1984), Lewis (1987), Long (2002).

**Цистаденокарцинома (М), яичник** (рис. 91 и 92)

*Вид*

Мышь, Крыса

*Патогенез/клетка происхождения*  
Поверхностный эпителий яичника

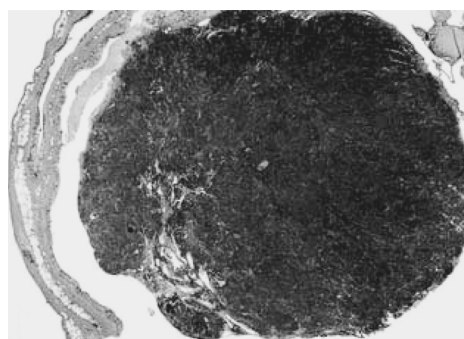


Рис. 91. Цистаденокарцинома, яичник, крыса

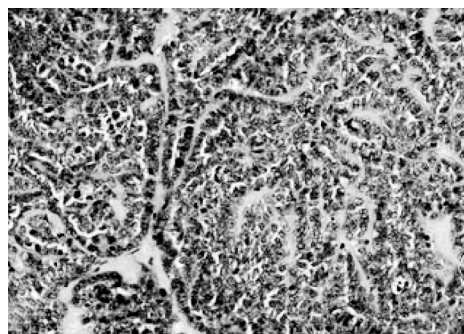


Рис. 92. Цистаденокарцинома, яичник, крыса

#### Диагностические признаки:

- твердая или кистозная масса, выстеленная кубическим или низким столбчатым плеоморфным эпителием, который может быть ресничным;
- митотические фигуры часты;
- могут присутствовать складчатые или папиллярные выросты;
- стромальный компонент тонок и не является неотъемлемой частью опухоли;
- инфильтрация в соседние ткани;
- факультативные модификации: папиллярные, кистозные, серозные и муцинозные; однако эти понятия обычно не используются в токсикологических исследованиях.

#### Дифференциальные диагнозы

Карцинома, желточный мешок:

- висцеральные и париетальные паттерны присутствуют;
- содержит PAS-положительный эозинофильный матрикс.

Цистаденома:

- клеточная атипия минимальна или отсутствует;

- митотические фигуры нечасты;
- отсутствует инвазивная картина роста.  
Карцинома, тубулостромальная:
- часто имеет стромальный компонент, содержащий в разной степени лютеинизированные клетки.  
Хориокарцинома:
- содержит как висцеральные, так и париетальные паттерны;
- часто встречаются гематоциты, кровоизлияние и некроз.  
Мезотелиома, злокачественная:
- экстраовариальное расположение; часто в овариальной бурсе;
- может присутствовать на перитонеальной поверхности других тканей;
- строма может быть выступающей и гиалиноподобной;
- клетки могут быть гвоздеподобной формы;
- отличие от цистаденокарциномы затруднено.  
Карцинома, эмбриональная:
- состоит из слабодифференцированных веретенообразных клеток с большими ядрами;
- может иметь участки карциномы желточного мешка и/или области хорошо дифференцированных тканей эктодермального, мезодермального или энтодермального происхождения.

*Комментарий*

Обычное поражение у некоторых линий мышей; не характерно для крыс. Трудно отличить от злокачественной мезотелиомы.

*Ссылки*

Alison and Morgan (1987a), Alison and Morgan (1987b), Davis et al. (1999), Dixon et al. (1999), Greaves (2012), Gregson et al. (1984).

**Аденома, тубулостромальная (B), яичник (рис. 93)**

*Вид*

Мышь, Крыса

*Синонимы*

Тубулярная аденома

*Патогенез/клетка происхождения*

Поверхностный эпителий яичника.

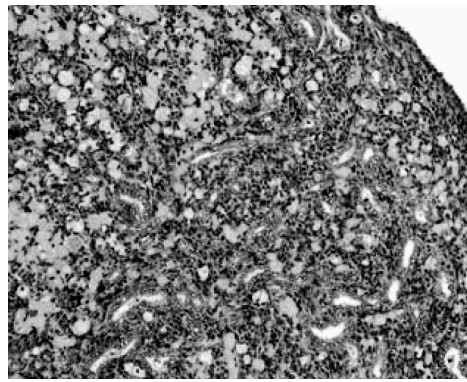


Рис. 93. Аденома тубулостромальная, яичник, мышь

*Диагностические признаки:*

- узловые структуры с признаками сжатия или замещения тканей;
- нежные трубочки выстелены кубическим эпителием, который кажется или является неразрывным целым с поверхностным эпителием яичника;
- трубочки разделяются пакетами клеток, вероятно, происходящих из стромы гонадальных тяжей, которые могут проявлять различную степень лютеинизации;
- сертолиподобные трубочки и/или гломерулярные структуры могут присутствовать, но не преобладают;
- соотношение трубчатых и не трубчатых компонентов, степень трубчатой дилатации и вакуолизации/лютеинизации сильно варьирует, но трубчатые структуры с кубическим эпителием преобладают;
- диаметр пролиферативного поражения больше, чем диаметр желтого тела;
- могут иметься области с кистозным расширением трубчатых структур;
- наблюдается слабый клеточный плеоморфизм/атипия;
- некоторое распространение в овариальную бурсу, особенно вблизи *hilus*, может присутствовать.

*Дифференциальные диагнозы*

Гиперплазия, тубулостромальная:

- нет четкого сжатия или смещения соседних тканей;
- размер меньше или равен желтому телу;
- отсутствие клеточной атипии.

Опухоль, клетка Сертоли, доброкачественная:

- преобладают клетки Сертоли и канальцы;
- клетки могут варьировать от высоких столбчатых с базальными ядрами и вертикально ориентированной цитоплазмой, выстилающих хорошо дифференцированные канальцы, до гнезд вакуолизованных клеток без базальной ядерной ориентации (чаще всего наблюдается у Sprague-Dawley крыс);
- присутствует фиброваскулярная строма;
- нет доказательств связи с поверхностным эпителием яичников.

Опухоль, стромальная половая клетка, доброкачественная (опухоль, гранулезная, доброкачественная, текома, доброкачественная, лютеома, доброкачественная опухоль или опухоль, стромальных гонадальных тяжей, смешанная, доброкачественная):

- преобладают клетки стромальных гонадальных тяжей (дифференциация между лютеомой, текомой, гранулезными клетками или смешанной опухолью производится исходя из преобладающего типа клеток в опухоли);
- нет доказательств связи с поверхностным эпителием яичников.

Карцинома, тубулостромальная:

- присутствует клеточная атипия;
- наблюдается увеличение митотических фигур;
- может присутствовать местная инвазия за пределы овариальной бursы;
- метастазы могут наблюдаться.

Цистаденома/цистаденокарцинома:

- отсутствие интерстициального клеточного компонента;
- неопластические эпителиальные клетки в целом выше, чем в тубулостромальной опухоли;
- часто образует кистозные пространства и/или папиллярные структуры.

#### Комментарий

Алсиановый синий краситель выделяет кислые мукополисахариды, иногда присутствующие в трубчатом эпителии. Обычные опухоли у некоторых линий мышей; не характерно для крыс.

#### Ссылки

Alison et al. (1990), Davis et al. (1999), Dixon et al. (1999), Greaves (2012), Gregson et al. (1984), Lewis (1987), Maekawa (1990), Morgan and Alison (1987).

#### Карцинома, тубулостромальная (М), яичник (рис. 94)

#### Вид

Мышь, Крыса

#### Патогенез/клетка происхождения

Поверхностный эпителий яичника

#### Диагностические признаки:

- нежные трубочки, выстелены кубическим эпителием, который кажется или является неразрывным целым с поверхностным эпителием яичника;
- трубочки разделяются пакетами клеток, вероятно, происходящих из стромы гонадальных тяжей, которые могут проявлять различную степень лютеинизации;
- соотношение трубчатых и не трубчатых компонентов, степень трубчатой дилатации и вакуолизации/лютеинизации сильно варьирует, но трубчатые структуры с кубическим эпителием преобладают;
- высокая степень плеоморфизма и атипии;
- диаметр пролиферативного поражения больше, чем диаметр желтого тела;
- митотические фигуры могут быть многочисленными;
- есть инфильтрация в прилегающие ткани за пределы овариальной бursы;

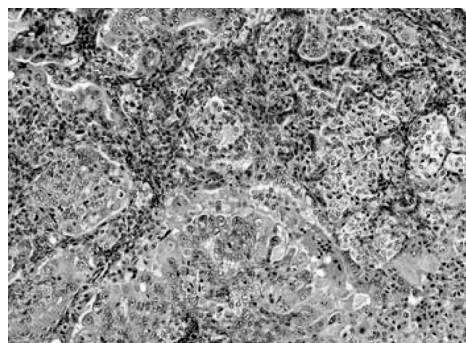


Рис. 94. Карцинома тубулостромальная, яичник, мышь

- метастазы могут присутствовать.  
*Дифференциальные диагнозы*  
Аденома, тубулостромальная;
- незначительные плеоморфизм/атипия или нет;
- инвазия, если она присутствует, ограничена овариальной бурсой.  
Цистаденокарцинома:
- отсутствие интерстициального клеточного компонента;
- неопластические эпителиальные клетки в целом выше, чем в тубулостромальных опухолях;
- наличие кистозных пространств и папиллярных структур.

#### *Комментарий*

Редкая опухоль у крыс и мышей.

#### *Ссылки*

Alison and Morgan (1987a), Alison et al. (1987b), Alison et al. (1990), Davis et al. (1999), Dixon et al. (1999), Greaves (2012), Gregson et al. (1984), Lewis (1987), Maekawa (1990), Maekawa et al. (1996), Morgan and Alison (1987).

**Карцинома, желточный мешок (М), яичник, матка (рис. 95 и 96)**

#### *Вид*

Мышь, Крыса

#### *Синонимы*

Опухоль энтодермального синуса злокачественная; опухоль желточного мешка злокачественная

#### *Патогенез/клетка происхождения*

Вероятный вариант опухоли зародышевых клеток

#### *Диагностические признаки:*

- обычно имеют участки, имитирующие два слоя фетальных мембран – париетальной и висцеральной желточного мешка;
- париетальные опухолевые клетки желчного мешка;
- продуцируют обильный, эозинофильный, PAS-положительный матрикс, в котором помещаются гнезда и тяжи неопластических клеток;
- есть полигональные или кубовидные энтодермальные клетки с амфифиль-

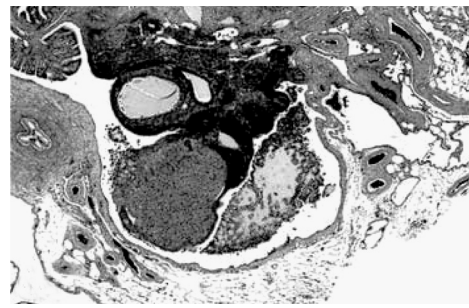


Рис. 95. Карцинома, желточный мешок, яичник, крыса

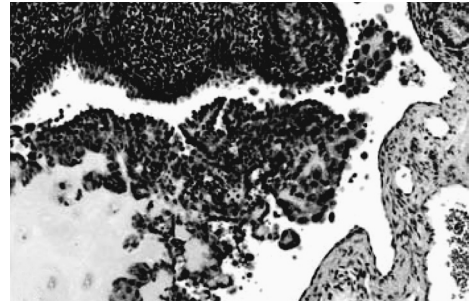


Рис. 96. Карцинома, желточный мешок, яичник, крыса

ной цитоплазмой, плеоморфными ядрами и часто множественными ядрышками;

- содержат PAS-позитивные интрацитоплазматические капли или гранулы;
- часто образуются розетки, шнуры или папиллярные структуры; реже образуют кисты или клубочковые тела;
- висцеральные энтодермальные клетки желточного мешка;
- цилиндрические;
- не содержат PAS-положительных капель;
- могут образовывать папиллярный рисунок, состоящий из центрального капилляра вложенного в мезенхимальную ткань и окруженного висцеральной энтодермой;
- могут присутствовать большие клетки со слабо окрашивающейся цитоплазмой и большими ядрами или гигантские клетки, окружающие заполненные кровью пространства;
- метастазы часто состоят из париетальных и висцеральных компонентов; обычно ими затронуты лимфатические узлы, почки, печень и селезенка.

### *Дифференциальные диагнозы*

#### Цистаденокарцинома:

- состоит из плеоморфного, часто кубовидного, эпителия;
- эпителий может быть ресничным;
- отсутствие PAS-положительного матрикса;
- отсутствие внутрицитоплазматических PAS-положительных капель/гранул.

Аденокарцинома эндометрия (матка, как первичный сайт, яичник, инвазия от матки):

- клетки могут образовывать железистые структуры;
- отсутствие PAS-положительного матрикса;
- отсутствие внутрицитоплазматических PAS-положительных капель/гранул.

#### Хориокарцинома:

- часто встречается область некроза и кровоизлияния;
- отсутствие PAS-положительного матрикса;
- отсутствие интрацитоплазматических PAS-положительных капель/гранул, а также
- состоит из двух типов клеток – небольших базофильных клеток (плацентарных цитотрофобластов) и крупных гигантских клеток (синцитиотрофобластов).

#### Карцинома эмбриональная:

- дифференциация карциномы желточного мешка от эмбриональной карциномы иногда затруднена;

- эмбриональная карцинома состоит из веретенообразных, плохо дифференцированных клеток с большими ядрами и видимыми ядрышками;
- может иметь участки карциномы желточного мешка и/или области хорошо дифференцированных тканей из одного или двух, но не всех трех герминативных клеточных слоев.

### *Комментарий*

Редкая опухоль у крыс и мышей. Спонтанные карциномы желточного мешка чаще встречаются у крыс BDII / Nap. Карцинома желточного мешка с трофобластической дифференциацией возникает спонтанно после беременности. Опухоль окрашивается позитивно относительно ламинина иммуногистохимическими методами.

### *Ссылки*

Alison et al. (1987b), Alison et al. (1990), Davis et al. (1999), Dixon et al. (1999), Greaves (2012), Leininger and Jokinen (1990), Lewis (1987), Maekawa (1990), Maekawa et al. (1996), Majeed et al. (1986), Mitsuhashi et al. (1993), Sobis (1987).

### *Матеріал підготували:*

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