

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.

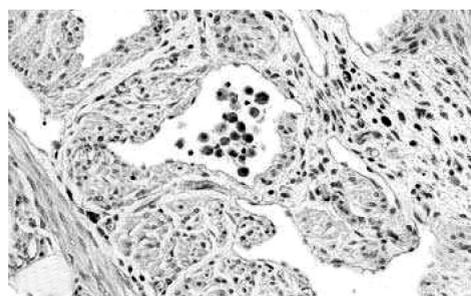


Рис. 133. Ангиоэктазия, матка, мышь

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 значительного 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.

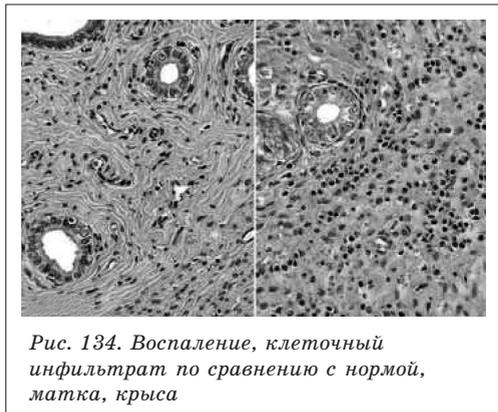


Рис. 134. Воспаление, клеточный инфильтрат по сравнению с нормой, матка, крыса

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

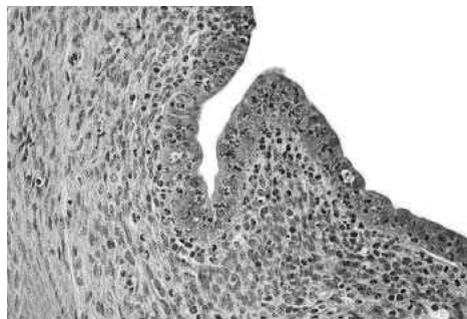


Рис. 135. Воспаление, эндометрий, нейтрофильное, матка, мышь



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

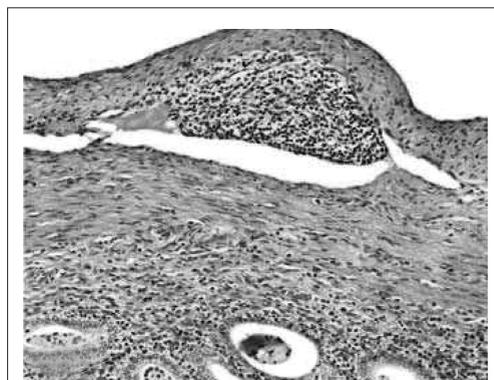


Рис. 137. Воспаление, смешанного типа, миометрий, матка, крыса

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;

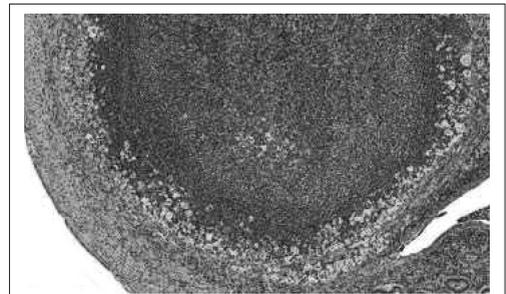


Рис. 138. Абсцесс, матка, мышь

- 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, локализуются 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.

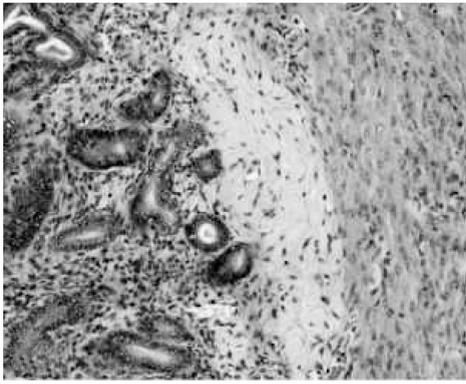


Рис. 141. Амилоид, матка, мышь

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)

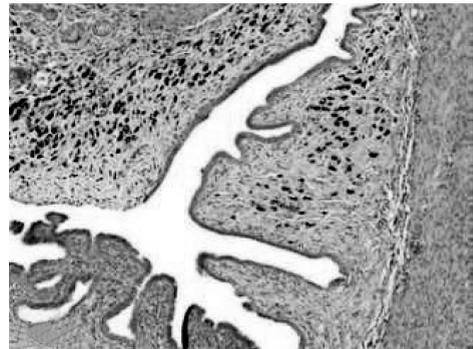


Рис. 142. Гемосидерический пигмент, матка, крыса

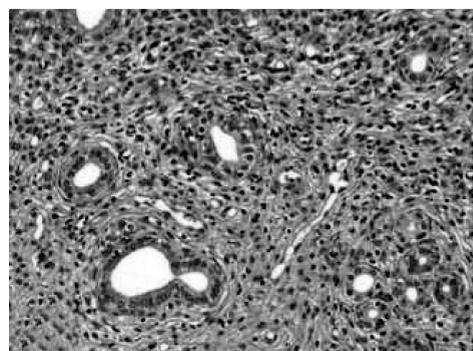


Рис. 143. Отложение цероидного пигмента, матка, крыса

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 «галло» в люминальном и/или железистом эпителии.

Дифференциальные диагнозы

Течка/метаэструс:

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

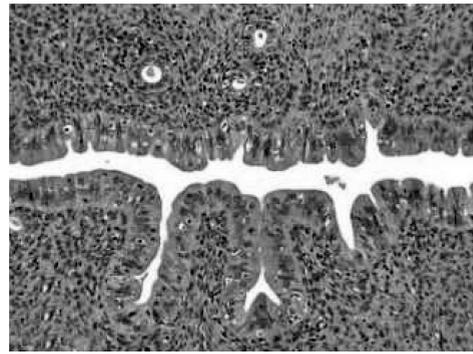


Рис. 144. Апоптоз люминального эпителия, матка, крыса

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»