

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. 15, № 1/2021

Некроз (N) клеток матки (рис. 145)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

Эндометриальных и клеток миометрия

Патогенез/клетка происхождения

Эндометриальные и/или железистые эпителиальные клетки, стромальные клетки и клетки гладкой мускулатуры

Диагностические признаки:

- пикноз и/или кариорексис ядер;
- цитоплазматическая эозинофилия;
- клеточное набухание или сжатие;
- обычно ассоциируется с воспалением;
- может произойти отшелушивание эпителиальных клеток в просвет матки;
- может привести к изъязвлению или эрозии.

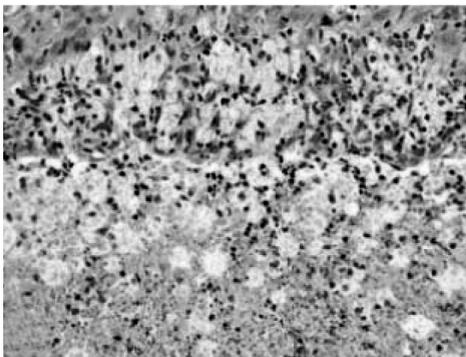


Рис. 145. Некроз, матка, крыса

Дифференциальные диагнозы

Автолиз:

- Равномерное растворение ткани в разрезе. Гладкие мышцы и стромальные клетки более устойчивы к аутолизу, чем эпителий. Артефактное повреждение.

Комментарий

Интравагинальное введение вагинального спермицида ноноксинола-9 вызывает повреждение слизистой оболочки и острое некротизирующее воспаление в матке, шейке матки и влагалище. Внутриматочная инстилля́ция раствора хинакрин гидрохлорида у белых мышей вызывает пролиферацию, за которой следует дезинтеграция и некроз эпителиальной ткани.

Ссылки

Ciaccio et al. (1978), Tryphonas and Buttar (1982).

Фиброз (N) матки (рис. 146 и 147)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Гиалинизация стромальная

Модификации

Миометрия; Стромы

Патогенез/клетка происхождения

Мезенхимальная/соединительная ткань внутри стромы эндометрия или миометрия



Рис. 146. Фиброз, стромальный, матка, крыса



Рис. 147. Фиброз, стромальный, матка, крыса

Диагностические признаки:

- увеличенные фибробласты с/без увеличения продукции коллагена в тканях;
- увеличение количества коллагена внутри стромы эндометрия или миометрия;
- снижение клеточного компонента стромы и замещение его зрелой соединительной тканью (часто называемое гиалинизацией, а не фиброзом);
- специфические методы окраски могут быть полезны для подтверждения наличия увеличенного содержания коллагена.

Дифференциальные диагнозы

Амилоид:

- окраска Конго Красным дает положительный результат, часто периваскулярно.

Комментарий

Стромальный фиброз – это общее возрастное изменение у крыс и

мышей, которое сопровождается прогрессирующей редукцией железистых тканей. Если поражение преимущественно бесклеточно, тогда часто используется термин стромальная гиалинизация. Фиброз матки также отмечается после хронического лечения Зираленоном (Zearalenone), эстрогенным микотоксином.

Ссылки

Brown and Leininger (1992), Davis et al. (1999), Greaves (2012), National Toxicology Program (1982).

Децидуальная реакция (Н) матки (рис. 148)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Децидуальное опухолевидное изменение; Децидуальный узел, Децидуальные изменения

Патогенез/клетка происхождения

Стромальные клетки матки и клетки метриальной железы матки

Диагностические признаки:

- в первую очередь происходит в матке;
- очаговая узловатая пролиферация крупных эозинофильных стро-

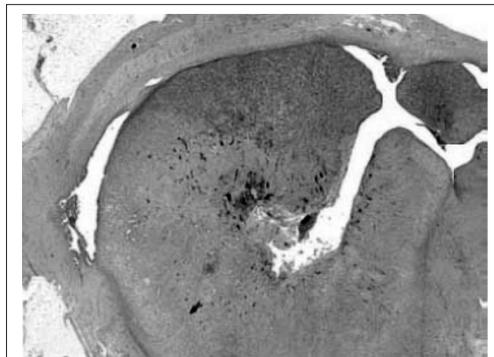


Рис. 148. Децидуальная реакция, матка, крыса

- мальных или мезенхимальных клеток (децидуальная ткань) с высокими уровнями структурной организации и региональными вариациями;
- полностью развитая децидуальная реакция имеет две различные области: область антимиометрия, содержащую плотно упакованные мезенхимальные клетки с небольшими капиллярными каналами и мезометрическую область, содержащую звездчатые мезометрические клетки с длинными цитоплазматическими тяжами и обильным гликогеном, которые обычно являются двуядерными и гранулированными клетками метриальной железы с обширной цитоплазмой, содержащей PAS-положительные цитоплазматические гранулы;
 - четкая граница между децидуальной реакцией и окружающей стромой часто отсутствует;
 - может быть первичной или связанной с другим поражением, таким как стромальный полип эндометрия;
 - может быть связана с воспалением.

Дифференциальные диагнозы

Децидуализация, очаговая:

- очаговое поражение, состоящее из сильно гипертрофированных («децидуализированных») стромальных клеток с PAS-положительными цитоплазматическими гранулами и хорошо видимыми ядрами. Часто это изменение обнаруживается как вторичное или как часть других поражений, таких, как опухоли или индуцированные гормональные изменения.

Децидуосаркома:

- редкая злокачественная опухоль гипертрофированных стромальных клеток с обильной PAS-положительной разреженной цитоплазмой, сме-

шанных с многочисленными глобулярными лимфоцитами. Большие гипертрофированные кровеносные сосуды характерны для этого поражения.

Саркома стромального эндометрия:

- злокачественная опухоль, состоящая в основном из мезенхимальных клеток веретеновидной формы. В целом реакция PAS отрицательна в опухолевых клетках.

Мезенхимальное пролиферативное поражение:

- пролиферативное поражение мочевого тракта мышей, обычно встречающееся в подслизистой оболочке мочевого пузыря. Состоит из крупных эозинофильных эпителиоидных и веретенообразных клеток.

Беременность:

- децидуальная реакция в состоянии псевдобеременности может напоминать децидуальную реакцию во время беременности; однако в ней отсутствуют плод, плацентарный лабиринт, слой спонгиозной области, гигантские клетки, желточный мешок, зародышевые эмбриональные эритроциты и т. д.

Комментарий

Децидуальная реакция – редкое спонтанное состояние у большинства линий крыс и мышей. Изменение имитирует истинную «децидому беременности», связанную с ранней беременностью. Это изменение не является опухолевым поражением, а скорее ответом на имплантацию или механический стимул (например, внутриматочные контрацептивные устройства). Реакция происходит на 3-й и 4-й день псевдобеременности и зависит от воздействия прогестерона в течение по меньшей мере 48 ч с последующим минутным количеством эстрогена в конце этого периода. Нормальная длительность узлов

децидуальной реакции – с 4 по 16 день псевдобеременности. Децидуальные реакции могут быть вызваны различными соединениями, введенными в определенный момент эстрального цикла или после лечения прогестероном. Могут вызвать децидуальную реакцию также различные формы механического раздражения или травмы, а также электрическая стимуляция или инстиляция агентов в матку. Эти поражения могут изредка возникать у молодых животных.

Ссылки

Davis et al. (2001), Dixon et al. (1999), Hart-Elcock et al. (1987), Leininger and Jokinen (1990).

Децидуализация, очаговая (N), матки (рис. 149)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Стромальная псевдодецидуализация, фокальная; Децидуальные изменения

Патогенез/клетка происхождения

Маточные децидуализированные стромальные клетки

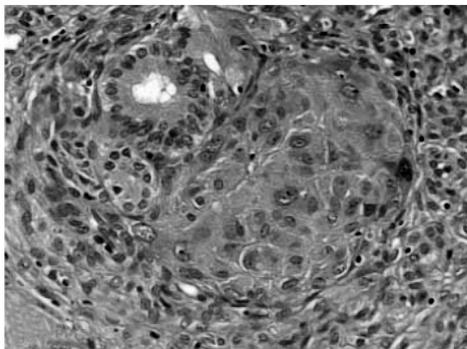


Рис. 149. Децидуализация очаговая, матка, крыса

Диагностические признаки:

- при фокальной стромальной децидуализации стромальные клетки образуют узловые очаги внутри стромы эндометрия;
- стромальные клетки сильно гипертрофированы и с хорошо видимыми ядрами;
- в цитоплазме этих гипертрофированных клеток может быть обнаружен PAS-позитивный материал (гликоген);
- митотические фигуры имеются в наличии при этом изменении.

Дифференциальные диагнозы

Гиперплазия стромальная эндометрия:

- повышенный стромальный компонент, характеризующийся пролиферацией тонких веретенообразных или звездчатых стромальных клеток с переменным количеством межклеточного коллагена в зависимости от возраста поражения. В общем случае в веретенообразных клетках нет обильного внутрицитоплазматического PAS-позитивного материала.

Децидуальная реакция:

- узловая пролиферация крупных эозинофильных стромальных или мезенхимных клеток (децидуальная ткань) с высоким уровнем структурной организации и региональными вариациями. При полностью развитой децидуальной реакции имеются две различные области: область антимиометрия, содержащая плотно упакованные мезенциклические клетки с небольшими капиллярными каналами; и мезометрическая область, содержащая звездчатые мезометрические клетки с длинными цитоплазматическими тяжами и обильным гликогеном, которые обычно являются двуядерными и гранулированными клетками метри-

альной железы с обширной цитоплазмой, содержащей PAS-позитивные цитоплазматические гранулы.

Комментарий

Фокальная стромальная децидуализация является необычным стромальным изменением. Гипертрофированные стромальные клетки в поражении напоминают истинные децидуализированные стромальные клетки в децидуальной реакции, но поражение не имеет структурной организации, как при «децидуальной реакции». Также в полипах и опухолях можно наблюдать очаговые области децидуализированной стромы.

Децидуализация стромы эндометрия, а также децидуомы могут быть вызваны различными веществами, такими как простагландины, гормон роста или пролактин, назначаемые в надлежащее время в эстральном цикле или могут возникать после лечения прогестероном. Внутриматочные средства контрацепции или другие внутриматочно введенные материалы или вещества также могут вызвать стромальную децидуализацию. Считается также, что внутрисветные полипы матки могут вызывать индукцию стромальной децидуализации, поскольку области децидуализированной стромы можно обнаружить в полипах или других опухолях.

Ссылки

Leininger and Jokinen (1990).

Остатки мезонефрических каналов (N) в матке

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения

Мезонефрические протоки, остатки Вольфовых протоков

Синонимы

Персистирующие мезонефрические протоки

Диагностические признаки:

- трубчатые или кистозные структуры, выстеленные эпителиальными клетками и гладкой мускулатурой, напоминающие слабо развитые семьявыносящие протоки;
- эти структуры видны внутри мезоовариальной адипозной ткани, латерально вдоль места прикрепления широкого лигаментта рогов или тела матки и/или внутри вагинальной субмукозной оболочки;
- могут быть односторонними или двусторонними.

Дифференциальные диагнозы

Киста, серозная:

- кисты, заполненные жидкостью, выстилаемые эпителием внутри серозной оболочки матки. Нет гладкой мускулатуры.

Комментарий

В целом, в исследованиях токсичности остатки мезонефрических каналов редко регистрируются, поскольку считается, что такие структуры являются врожденными. Однако у неонатальных самок мышей CD-1, получавших подкожные инъекции бисфенола А (BPA) в кукурузном масле, на 1–5 день развился ряд поражений репродуктивного тракта, в том числе и кистозных мезонефрических (Вольфовых) остатков протоков (Newbold et al., 2007). Поскольку на мышках, обработанных BPA, наблюдались также параовариальные кисты мезонефрического (Вольфового) происхождения, то, по-видимому, мезонефрическая система протоков (Вольфов канал) может быть мишенью BPA, поскольку обе кистозные структуры

имеют одинаковое происхождение из тканей плода (Newbold et al., 2009).

Ссылки

Newbold et al. (2007), Newbold et al. (2009).

Метаплазия плоскоклеточная (N) матки (рис. 150 и 151)

Вид

Мышь, Крыса

Синонимы

Плоскоклеточная метаплазия

Модификации

Неороговевающая, Ороговевающая

Патогенез/клетка происхождения

Плоскоклеточная метаплазия возникает из (прогениторных) клеток,

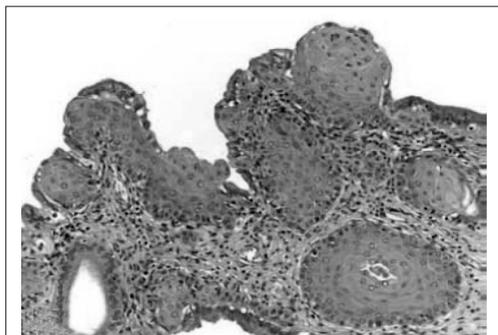


Рис. 150. Метаплазия плоскоклеточная, матка, крыса

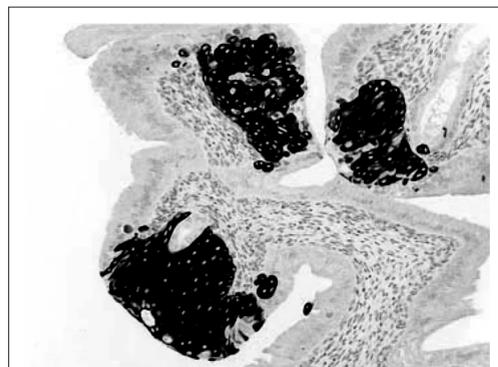


Рис. 151. Метаплазия плоскоклеточная, матка, анти-Цитокератин 14, крыса

расположенных на эндометриальной выстилке и/или ножках желез

Диагностические признаки:

- наличие очагов/областей стратифицированного плоского некератиизирующего или кератиизирующего эпителия, не связанного тесно с цервикальным соединением в одном или обоих рогах матки;
- плоский эпителий может заменять выстилающий столбчатый эпителий матки как в виде плоских участков нормального сквамозного эпителия, так и в виде очагов, в основном обертывающих ножки эндометриальных желез;
- в редких случаях весь маточный эпителий диффузно заменен плоскоклеточным эпителием. В таких случаях количество эндометриальных желез часто уменьшается или они отсутствуют. В случаях кератиизирующей плоскоклеточной метаплазии просвет может быть заполнен или расширен кератином (сквамы).

Дифференциальные диагнозы

Папиллома плоскоклеточных клеток:

- плоскоклеточная папиллома - папиллярный нарост, выступающий в просвет матки.

Карцинома плоскоклеточных клеток:

- плоскоклеточные карциномы могут быть хорошо дифференцированы, но клетки имеют различную степень атипии и часто проникают в подслизистую и мускулатуру, а также и в серозную оболочку.

Комментарий

Плоская метаплазия обычно наблюдается как очаговое поражение. Плоская метаплазия часто развивается в матке крыс и мышей при доминировании эстрогена, например, в ответ на повышенный уровень эндогенного

эстрадиола или при лечении высокими дозами эстрогенных соединений или комбинированных оральных контрацептивов.

У крыс и мышей антиэстрогеновый тамоксифен имеет тенденцию действовать как эстроген при назначении в высоких дозах и, следовательно, также индуцирует плоскую метаплазию у обоих видов. Кератинизация обычно не видна. В редких случаях весь эпителий матки может трансформироваться в плоский эпителий. Плоская метаплазия также может проявляться как реактивное изменение в отношении воспалительных изменений. Антитела против p63 могут быть использованы для обнаружения базальных клеток в плоском эпителии в метапластических очагах.

Ссылки

Anisimov and Nikonov (1990), Campbell (1987), Gopinath et al. (1987), Greaves (2012), Greaves et al. (1992), Johnson (1987), Leininger and Jokinen (1990), Yuan and Foley (2002).

Вакуолизация эпителиальных клеток (N) матки (рис. 152)

Вид

Мышь, Крыса

Патогенез/клетка происхождения Эпителиальные клетки эндометрия

Диагностические признаки:

- степень цитоплазматической вакуолизации – от слабой до ярко выраженной;
- может быть обнаружена при гиперпластических эпителиальных поражениях;
- вакуоли оптически пусты или содержат материал, который может быть окрашен с использованием PAS или Алциана синего (то есть,

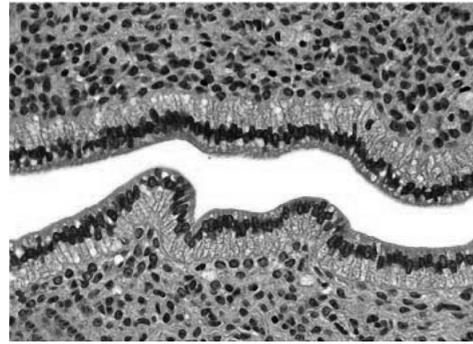


Рис. 152. Вакуолизация эпителиальных клеток, матка, крыса

представляют собой внутриклеточные муцины).

Дифференциальные диагнозы

Нет.

Комментарий

Вакуолизация выстилающего эпителиа эндометрия или желез редко встречается у крыс и мышей. Лечение высокими дозами определенных (синтетических) гормонов, однако, может вызвать вакуолярные изменения в выстилающем эпителиа эндометрия.

Немного другой тип вакуолизации можно увидеть, когда грызунам вводятся амфифильные катионные препараты. Такие препараты могут вызывать внутрилизосомальное накопление полярных фосфолипидов в различных органах, включая матку. Аноректическое лекарственное средство Хлорфентермин и трициклический антидепрессант Имипрамин, а также Тамоксифен, могут вызывать вакуолярные изменения в эпителиальных и гладкомышечных клетках матки крысы. Электронно-микроскопически показано, что вакуолизованные структуры оказались лизосомами, заполненными типичными свернутыми, ламеллированными мембранными структурами, типичными для фосфолипидоза.

Ссылки

Geist and Lüllmann-Rauch (1994), Ioannidis (1998).

Воспаление яйцевода (N), яйцевод (рис. 153)

Вид

Мышь, Крыса

Модификации

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

Диагностические признаки:

- макроскопически маточная труба может быть растянута, и в ней может быть экссудат;
- существует экссудация нейтрофилов, лимфоцитов и/или макрофагов в просвете маточной трубки;
- некроз может присутствовать;
- эпителий яйцеводов может быть гиперпластичным;
- лимфоидная пролиферация может возникать в подслизистой оболочке.

Дифференциальные диагнозы

Растяжение труб матки:

- в большинстве случаев воспаления имеется связанный с этим экссудат, который можно увидеть макро и/или микроскопически.

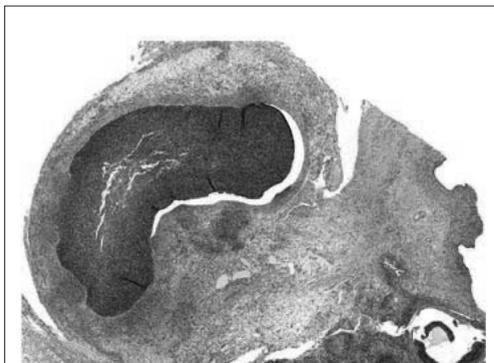


Рис. 153. Воспаление, нейтрофильное, яйцевод, крыса

Комментарий

Слабое воспаление яйцевода происходит у крыс и мышей. Самой распространенной причиной сальпингита при естественных инфекциях крыс является *Mycoplasma pulmonis*. *Klebsiella oxytoca* вызывает сальпингит у мышей B6C3F1.

Ссылки

Busch and Naglic (1995), Davis et al. (1987), Leininger and Jokinen (1990), Rao et al. (1987).

Сальпингит *isthmica nodosa* (N), яйцевод (рис. 154)

Вид

Мышь

Синонимы

SIN, дивертикулез

Патогенез/клетка происхождения
Эпителий маточных труб (яйцеводов)

Диагностические признаки:

- макроскопически отмечается: серозная оболочка маточной трубы не гладкая или узловатая;
- поражение может охватывать всю трубу матки или может быть очаговым;
- мышечная стенка яйцевода становится утолщенной, а эпителий

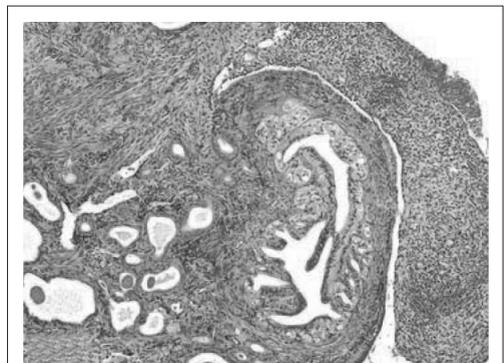


Рис. 154. Сальпингит *isthmica nodosa*, яйцевод, мышь

- образует каналы, которые имеют короткие выпячивания в просвет;
- эпителий яйцевода также может образовывать обширные складки, которые распространяются на мускулатуру, рассекая мышечные пучки;
 - эпителий яйцевода образует железистые структуры, которые могут соединяться или не соединяться с просветом;
 - железистые структуры могут стать кистозными дивертикулами и потерять связь с просветом;
 - со временем может произойти вовлечение всей серозной оболочки яйцеводов;
 - воспаление может присутствовать или не присутствовать.

Дифференциальные диагнозы

Нет.

Комментарий

Это поражение обычно наблюдается у мышей CD-1, подвергнутых воздействию синтетического эстрогена диэтилстильбестрола.

Ссылки

Johnson (1987), Newbold et al. (1984).

Атрофия (N) яйцевода (рис. 155)

Вид

Мышь, Крыса

Диагностические признаки:

- гладкомышечные клетки могут уменьшаться, что приводит к уменьшению толщины гладкой мускулатуры стенки;
- эпителий снижается от типично столбчатого до кубического;
- сплющивание слизистых складок;
- может присутствовать уплощение фимбрии;

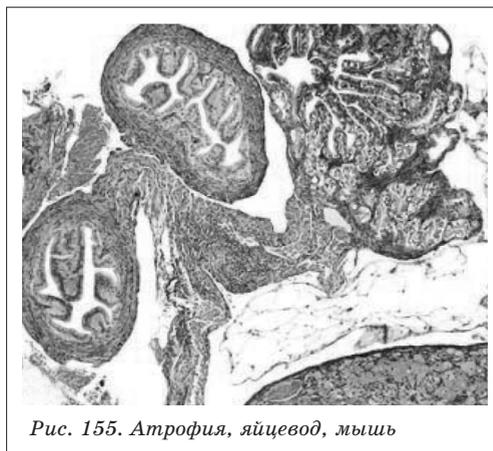


Рис. 155. Атрофия, яйцевод, мышь

- повреждение может быть очаговым или диффузным.

Дифференциальные диагнозы

Гипоплазия:

- врожденная гипоплазия маточной трубки встречается редко, но ее необходимо учитывать.

Комментарий

Спонтанная атрофия маточной трубы редко встречается у крыс и мышей, хотя имеются сообщения о том, что такое происходит в эксперименте после интравагинальной инокуляции мышей инфекционным агентом, таким как *Chlamydia trachomatis* или после применения тиреоидного гормона у крыс.

Ссылки

Amadi et al. (2007), de la Maza et al. (1994), Leininger and Jokinen (1990).

В. Отличные от неопластических пролиферативные поражения

Гиперплазия, железистая, кистозная (H), матки (рис. 156 и 157)

Вид

Мышь, Крыса

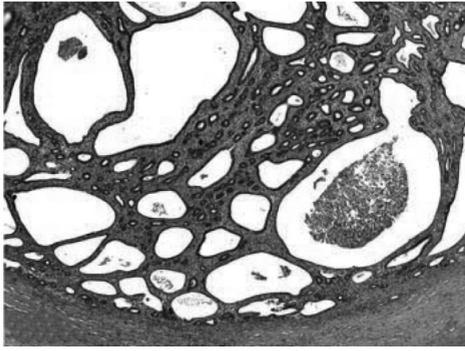


Рис. 156. Гиперплазия, железистая, кистозная, матка, крыса

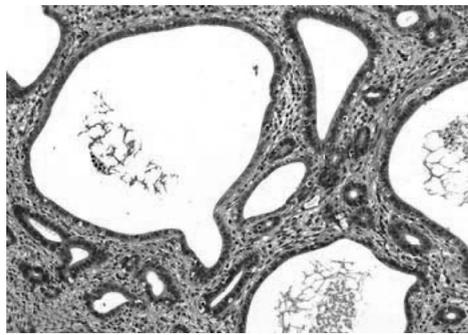


Рис. 157. Гиперплазия, железистая, кистозная, матка, крыса

Синонимы

Кистозная гиперплазия эндометрия; СЕН

Модификации

Кистозная, эндометриальная

Патогенез/клетка происхождения

Маточный железистый эпителий

Диагностические признаки:

- железистая гиперплазия может быть очаговой или диффузной и характеризуется увеличением числа активных пролиферирующих желез. Пролиферация очевидна и отражается в увеличении числа митотических фигур;
- затронутые эндометриальные железы становятся бугорчатыми, расширенными и обычно кистозными;

- клеточная атипия может наблюдаться в пределах поражения;
- железистые кисты выстилаются одним слоем эпителия и могут достигать больших размеров;
- стромальный компартмент в поражении часто меньше, чем в окружающем/нормальном эндометрии. Иногда, однако, строма может быть более клеточной в гиперпластической области (областях);
- Аденомиоз регулярно наблюдается в тяжелых случаях.

Дифференциальные диагнозы

Дилатация, железистая, кистозная:

- дилатированные железы являются результатом обструкции. Полип, железистый:
- полипы имеют более выраженную строму с фиброваскулярным компонентом и выступают в просвет матки.

Комментарий

Фокальная или диффузная железистая гиперплазия иногда наблюдается спонтанно у взрослых крыс. Поражение особенно распространено у более старых крыс, которые могут войти в стадию стойкого эструса из-за недостаточного уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), вызывающего постоянное выделение фолликулами яичников эстрогена, что приводит к увеличению соотношения E2: P4 и гормональному дисбалансу в яичниках. Это также распространенное поражение при старении у различных линий мышей.

Гиперплазия у мышей характеризуется увеличением числа кистозных расширенных или нерегулярных желез, выстилаемых гиперхромными кубическими и столбчатыми эпителиальными клетками с круглыми или овальными ядрами и

небольшими PAS-позитивными цитоплазматическими каплями, разделенными нормально выглядящей стромой. Длительный избыток эстрогена, получаемый при введении синтетических гормонов или других ксенобиотиков с эстрогенными эффектами, также может индуцировать гиперплазию эндометрия и, в конечном счете, неоплазию у крыс и мышей. «Кистозная гиперплазия эндометрия» иногда наблюдается у взрослых крыс, и это очень распространенное поражение у старых

мышей. Ward et al. (1979) обнаружили частоту 35 % кистозной гиперплазии эндометрия у мышей B6C3F1.

Ссылки

Greaves (2012), Greaves and Faccini (1984), Jones et al. (1997), Ward et al. (1979).

Матеріал підготували:

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