

# СМЕШАННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ В МИОКАРД У МЫШИ BALB/C

В.Н. Манских, О.С. Ганчарова

ГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва  
119992, г. Москва, Ленинские горы, стр. 73, e-mail: manskikh@mail.ru

Мезотелиома плевры смешанного типа представляет собой очень редкую спонтанную опухоль у лабораторных мышей. В статье описывается случай такой опухоли у мыши линии BALB/c, особенностью которого является наличие метастатического очага в миокарде, обсуждается дифференциальная диагностика плевральной мезотелиомы, бронхоальвеолярной аденокарциномы и злокачественной тимомы с диссеминацией по плевре у лабораторных животных.

**Ключевые слова:** спонтанные опухоли у лабораторных мышей, смешанная мезотелиома плевры.

MIXED PLEURAL MESOTHELIOMA WITH MYOCARDIAL METASTASIS IN BALB/C MOUSE

V.N. Manskikh, O.S. Gancharova

*M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow*

*Leninskie gory, bild. 73, 119992-Moscow, Russia, e-mail: manskikh@mail.ru*

Mixed pleural mesothelioma is uncommon spontaneous tumor in laboratory mice. The case of this tumor in BALB/c mouse has been described in the paper. It is essential that myocardial metastasis has been observed. Differential diagnostics between pleural mesothelioma, pleural dissemination of bronchoalveolar adenocarcinoma and malignant thymoma has been discussed in relation to described tumor.

**Key words:** spontaneous tumors in laboratory mice, mixed pleural mesothelioma.

Мезотелиома представляет собой первичную опухоль, которая развивается из выстилки брюшной полости, плевры или перикарда. У лабораторных мышей такие опухоли редко развиваются спонтанно, с частотой менее 0,1 % [2–5]. Различают три типа мезотелиом: эпителиоидный, мезенхимальный и смешанный [4]. По макроскопической морфологии выделяют также нодулярные и диффузные мезотелиомы. Линейные и половые различия для этих опухолей не установлены, метастазирование у мезотелиом неизвестно, а доброкачественный вариант существует только виртуально [3]. Экспериментальные мезотелиомы в довольно большом числе случаев развивались в опытах с введением мышам асбеста и цеолита, причем чаще других были отмечены опухоли мезенхимального типа, а эпителиоидные мезотелиомы были самыми редкими [3, 5]. Главную дифференциально-диагностическую проблему составляет отличие смешанных мезотелиом (независимо от того, являются ли они спонтанными или экспериментальными) от несравненно более частых у мышей бронхоальвеолярных карцином, когда последние распространяются на плевру и имеют анапластический саркомоподобный компо-

нент. Эта проблема указана, в частности, в международной классификации опухолей лабораторных мышей ВОЗ [4], однако никаких указаний на ее решение в этом руководстве не дается.

Ниже мы приводим собственное наблюдение мезотелиомы смешанного типа и примененный нами путь дифференциальной диагностики, основанный на гистохимических данных об аналогичных опухолях человека.

*Мышь линии BALB/c, самец, возраст 704 дня, SPF-виварий Института биоорганической химии РАН им. Шемякина и Овчинникова (группа из 400 животных в возрасте от 12 до 30 мес, опыт производился с соблюдением этических правил Европейской директивы FELASA-2010). Спонтанная смерть. При вскрытии в грудной полости обнаружено большое количество ярко-красной кровянистой жидкости без сгустков. На поверхности париетальной плевры и около аорты заметны несколько плотно припаянных серых твердых узелков округлой формы до 3 мм в диаметре (рис. 1А). С одной из долей правого легкого спаян крупный плотный узел неправильной формы 7×5×5 мм, тоже серого цвета. Прочие участки*

легких ярко-розовые, тестоватой консистенции. Медиастинальные лимфатические узлы значительно увеличены. Сердце имеет необычную форму, приближающуюся к шаровидной, и значительно увеличенную массу (0,19 г), однако без изменений цвета и поверхности. Прочие органы грудной и брюшной полости патологических изменений не имели. Для гистологического исследования были зафиксированы в 10 % формалине (pH=7,4) сердце, легкие, печень, обе почки, селезенка, полный комплекс внутренних половых органов, слепая кишка, желудок, толстый и тонкий кишечник, головной мозг, поджелудочная железа, бедренная кость, кожа и опухолевые узлы с участками грудной стенки. Срезы толщиной 4 мк с залитых в парафин образцов окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизон, Массону, альциановым синим (pH=2,5) с обработкой контрольных срезов гиалуронидазой из семенников быка (БиоВитрум) и D-PAS (ШИК после инкубации с амилазой (БиоВитрум)).

При гистологическом исследовании выявлено, что опухоль имеет бифазное строение во всех исследованных образцах. Инвазивный рост неоплазмы в прилежащие ткани констатируется с несомненностью. Часть опухолевой ткани построена из мелких эпителиоподобных клеток полигональной или кубической формы, большинство из которых оформлено в солидные и тубулярные структуры (рис. 1Б). Митозы редки. Фокусов некроза не отмечается. Строма в таких участках видна достаточно отчетливо, и в ней заметна слабо выраженная мононуклеарная инфильтрация. Другая часть опухолевой паренхимы состоит из веретеновидных клеток с мелкими круглыми везикулярными ядрами, имеющими небольшие ядрышки (рис. 1В). Коллагеновая строма в таких участках выражена слабо, мононуклеарной инфильтрации не отмечается. Митотическая активность здесь также низкая. При исследовании сердца в миокарде неожиданно был обнаружен метастатический очаг, состоящий из низкодифференцированных мелких опухолевых клеток неправильной формы с везикулярными ядрами (рис. 1Г). Коллагеновая строма в этом очаге не выявлялась, воспалительной инфильтрации также заметно не было. Метастазы в лимфатические узлы имели бифазную морфологию и полностью замещали нормальные структуры. В других органах никаких изменений не найдено.

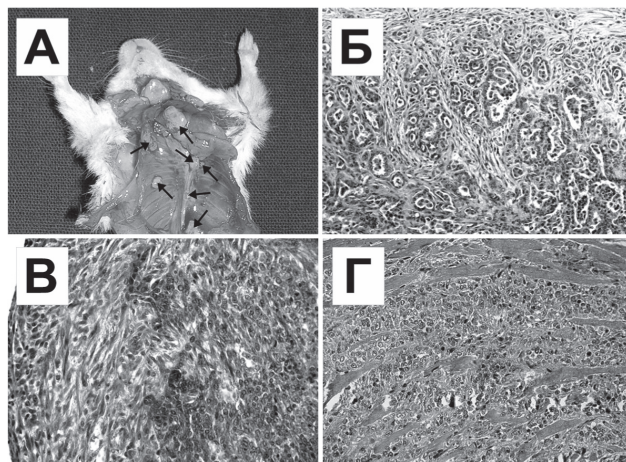


Рис. 1. Морфология спонтанной мезотелиомы смешанного типа у мыши BALB/c. А – макроскопическая картина (узлы опухоли указаны стрелками); Б – эпителиоидный компонент опухоли,  $\times 200$ ; В – мезенхимальный компонент опухоли,  $\times 400$ ; Г – метастаз в миокарде,  $\times 400$ . Примечание: микропрепараты на рис. 1 Б, В, Г – окраска гематоксилином и эозином

Описанная картина вполне соответствует морфологии нодулярной мезотелиомы смешанного типа. Особенностью данного случая является метастатическое поражение миокарда, которое при мезотелиомах у мышей пока не описано. Однако эти явления, включая метастазирование в миокард и бифазное строение, свойственны также редкому варианту бронхоальвеолярной аденокарциномы с анапластическим саркоматозным компонентом. Поскольку алгоритма дифференциальной диагностики этих опухолей не существует, мы применили специальные методы окрашивания, которые обычно используются для дифференциации аденокарцином и мезотелиом у человека [1, 6]. Небольшая часть клеток эпителиоидного компонента опухоли содержала материал, позитивно окрашивающийся альциановым синим, однако окраска полностью исчезала после обработки срезов гиалуронидазой. Реакция D-PAS была отрицательна. Как известно, это свойственно мезотелиоме, клетки которой содержат кислые мукополисахариды, но не аденокарциноме легкого. Для этой реакции пригоден только эпителиоидный компонент опухоли, тогда как клетки саркоматозного компонента (и метастаза в сердце) не содержали позитивно окрашивающегося материала, а окраска стромы при данном методе не учитывается. Окрашивание альциановым синим без обработки гиалуронидазой, примененное в

работе [5], не может считаться валидным диагностическим методом, так как при этом отмечается позитивно окрашенный материал в клетках обеих опухолей. Что касается тимомы, с которой также требуется дифференцировать мезотелиому [5], то вовлечение тимуса, лимфоидный компонент и признаки плоскоклеточной дифференцировки в нашем случае полностью отсутствовали.

Таким образом, на основании макроскопических, гистологических и гистохимических данных нами был впервые установлен диагноз спонтанной нодулярной мезотелиомы плевры смешанного типа с метастазами в медиастинальные лимфатические узлы и миокард у мыши линии BALB/c.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Addis B., Roche H.* Problems in mesothelioma diagnosis // *Histopathology*. 2009. Vol.54. P. 55–68.
2. *Davis J.M.G.* Experimental and Spontaneous Mesotheliomas // *Lung Biology in Health and Disease: The Mesothelial Cells and Mesothelioma* / Eds. M.C. Jaurand, J. Bignon. Marcell Dekker, New York, 1994. P. 187–206.
3. *Maronpot R.R., Boorman G.A., Gaul B.W. et al.* Pathology of the Mouse: Reference and Atlas. Cache River Press, Saint Louis. 1999. 699 p.
4. *Mohr U., Capen C.C., Dungworth D.I. et al.* International Classification of Rodent Tumors. The Mouse. Springer-Verlag, Heidelberg-Berlin-NewYork, 2001. 496 p.
5. *Shirai M., Maejima T., Tanimoto T. et al.* Mixed Type of Malignant Mesothelioma in an Aged Male ICR Mouse // *J. Toxicol. Pathol.* 2011. Vol. 24. P. 169–172.
6. *Tischoff I., Neid M., Neumann V., Tannapfel A.* Pathohistological diagnosis and differential diagnosis // *Malignant mesothelioma* / A. Tannapfel (ed.). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2011. P. 57–78.

Поступила 25.02.14