

Гистопатология некоторых заболеваний лабораторных грызунов

2026

Литвинова А.А.
Москва

Преаналитическая подготовка

- Нейтральный забуференный 10% формалин* (рутинно)
- 1/10-1/20
- + 24 С
- Кожа, мышцы, оболочки, трубчатые органы (разрезанные), нервы – на картонках
- Кожа для оценки фолликулов – вдоль роста волос*
- Когти – сагиттальный срез когтевого ложа

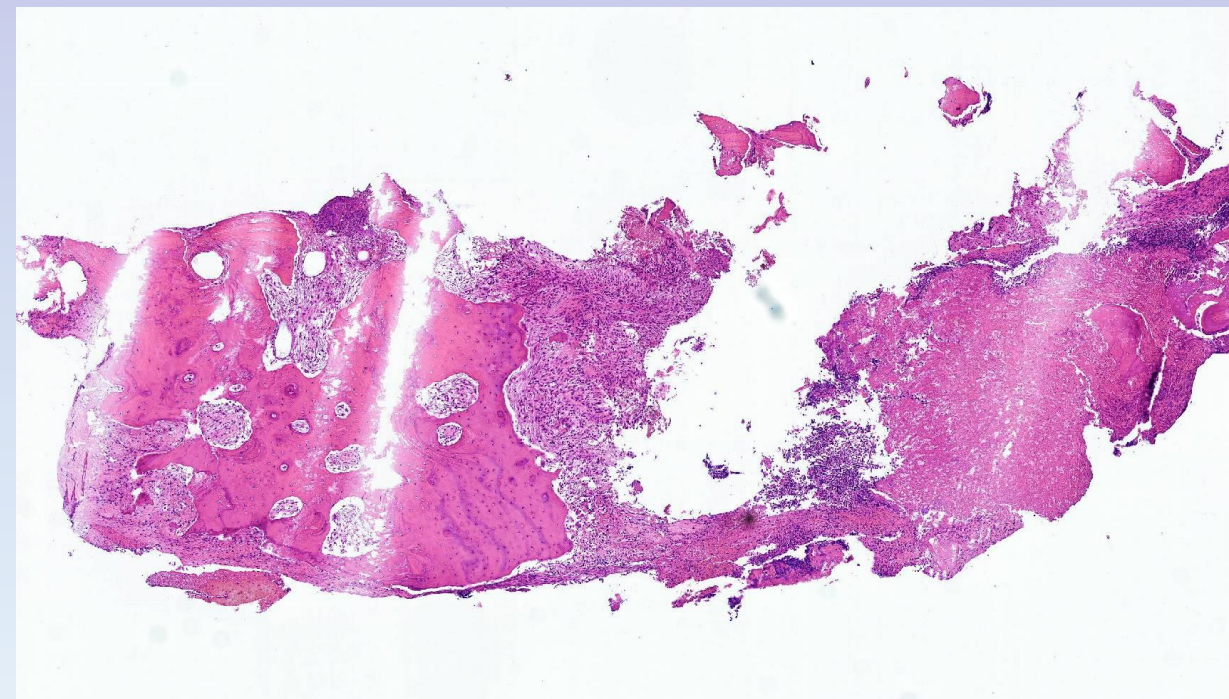
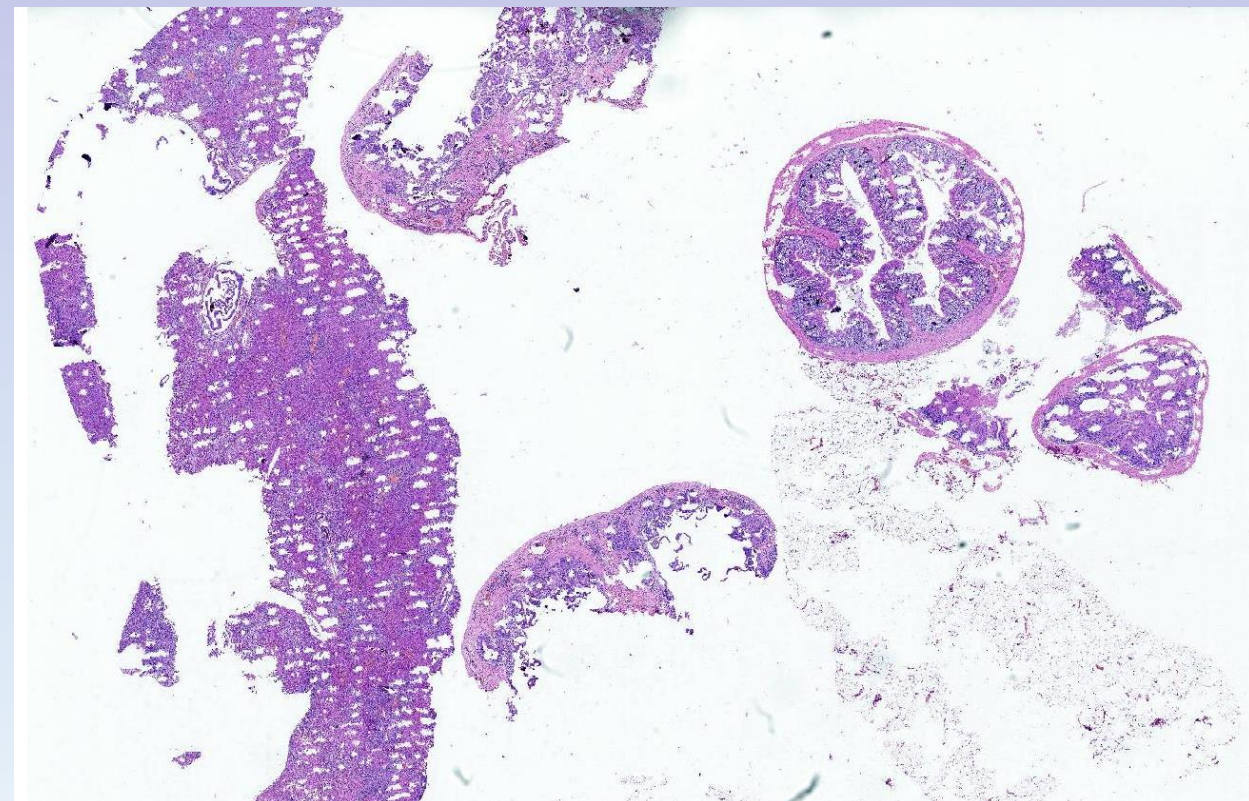
Стандартизация набора образцов

- Орган, анатомическая часть
- Количество образцов данного органа
- Ориентация
- Размер образцов
- Ориентация в кассете («на ребро», область интереса)
- Необходимость отдельной оценки парных или множественных локализаций

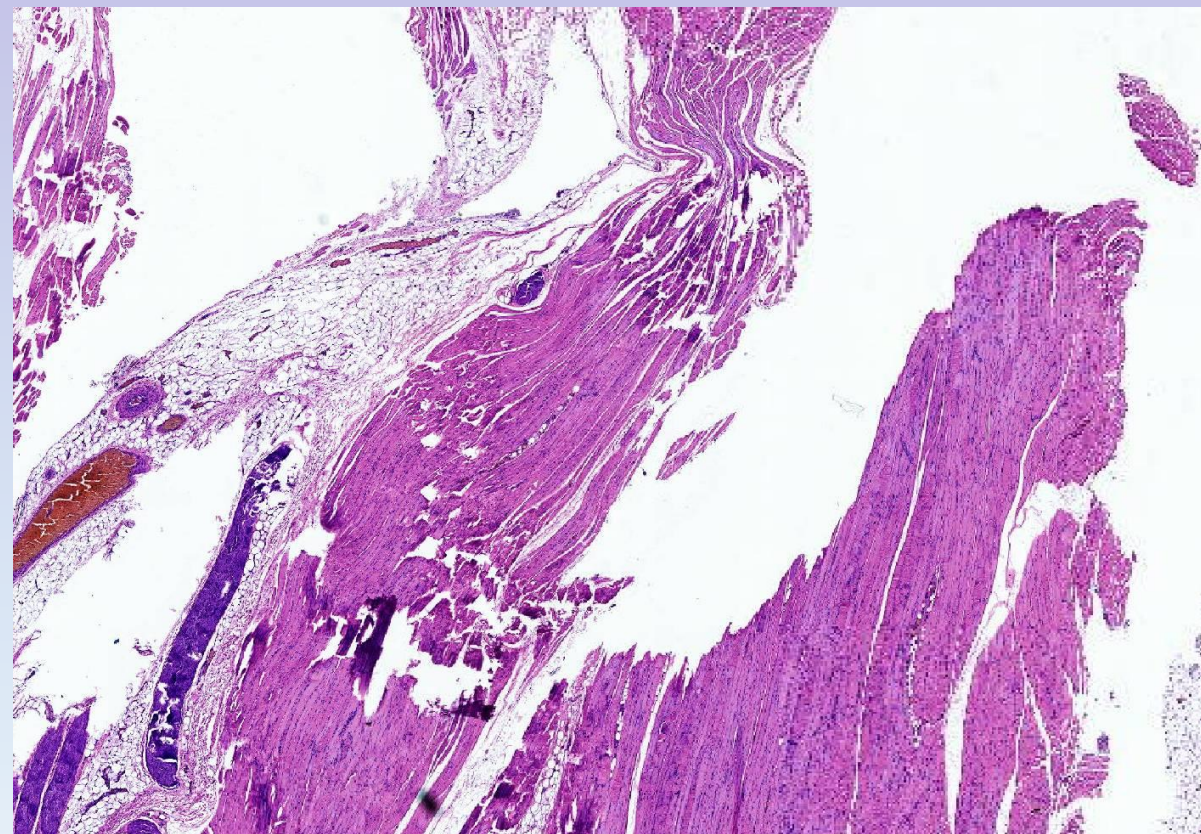
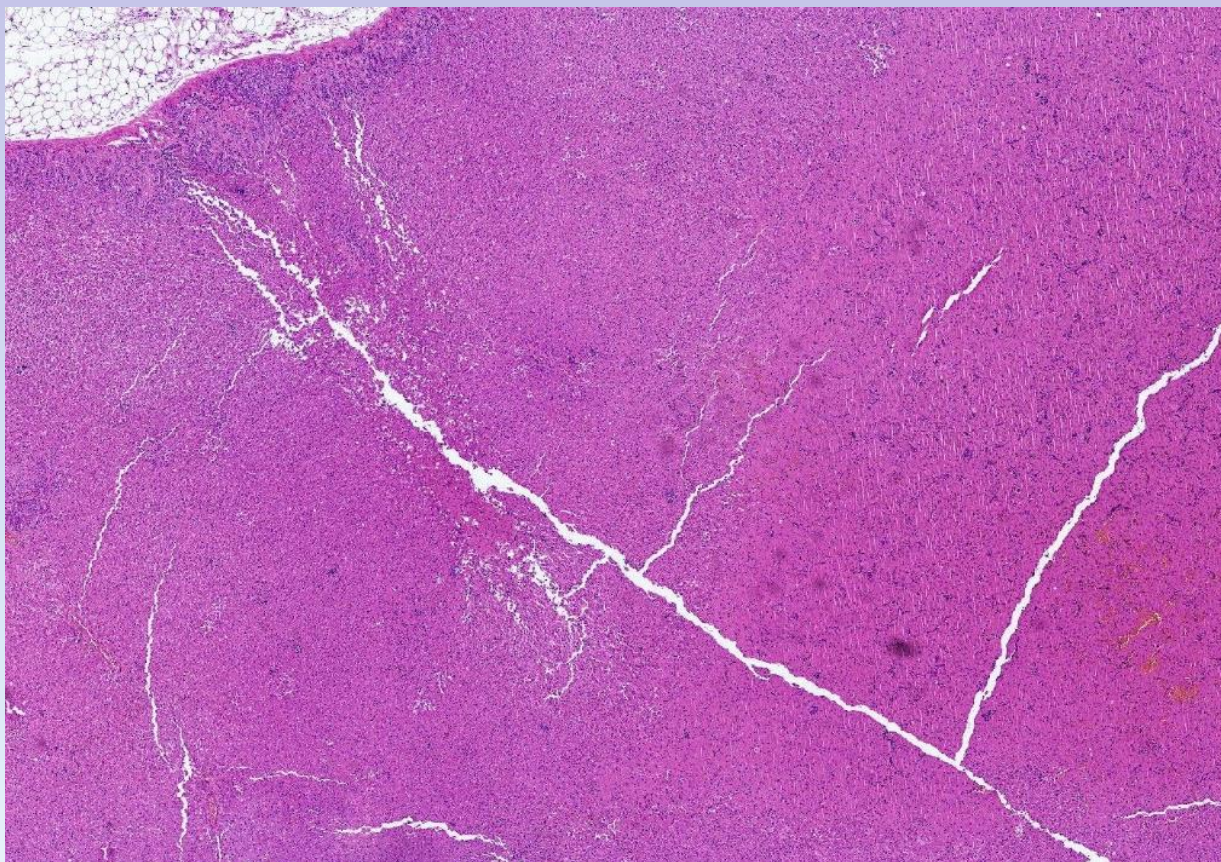
Артефакты

- Складки, жалюзи, надрывы, краш-артефакты
- «отек» - задержка в водяной бане при расправлении среза
- «некроз», «дегенерация» - травма при манипуляциях со свежим материалом
- «полосы пересокращения» - сокращение мышечных волокон при разрезании тупым инструментом, при погружении в фиксатор
- «ателектазы» – манипуляции, положительное давление
- «отслоение сетчатки» - распиливание, недостаточная фиксация
- Темные нейроны
- Посмертные изменения тканей

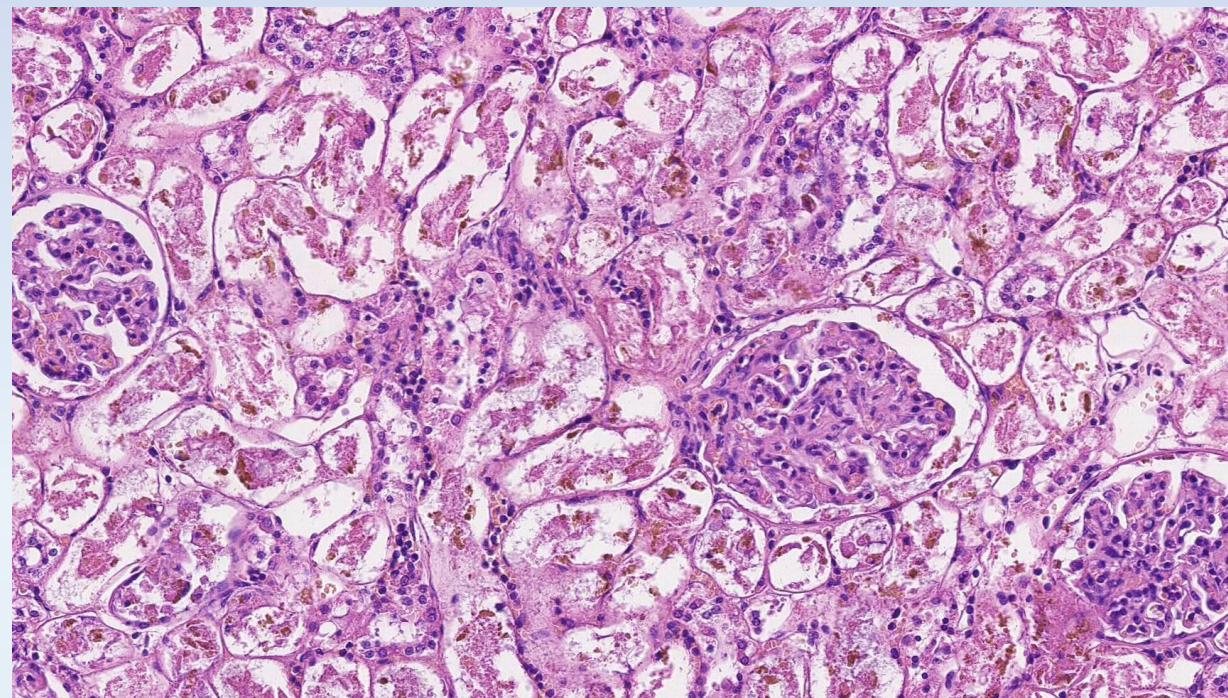
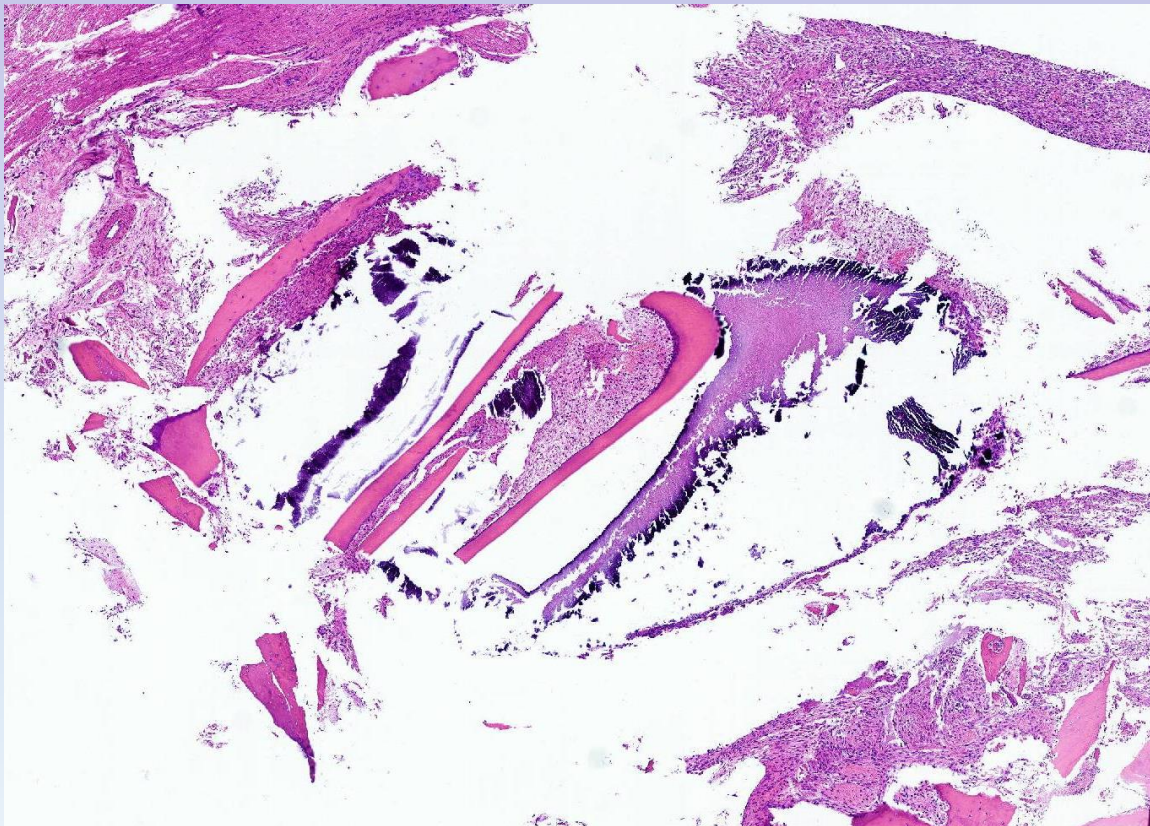
Артефакты



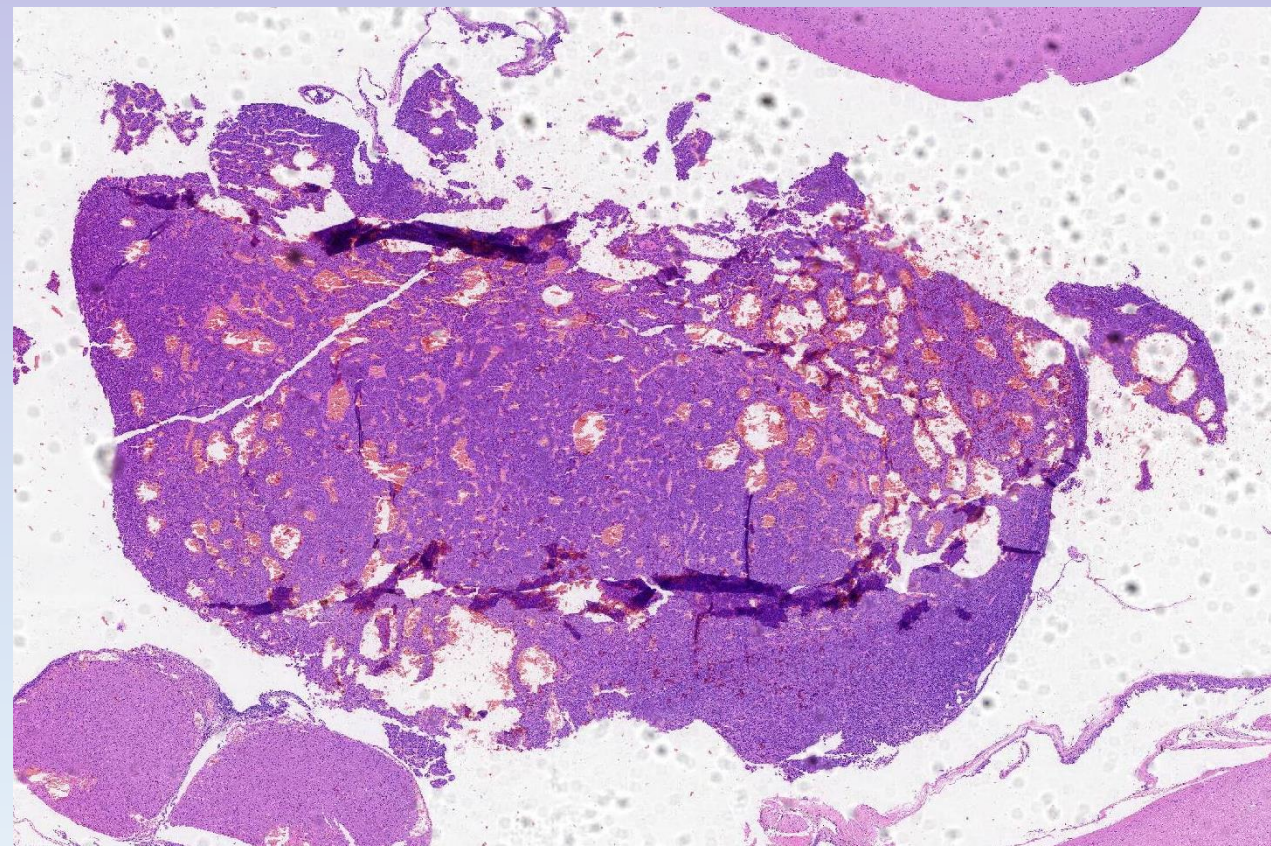
Артефакт



Артефакт



Артефакт



Особенности заключений в экспериментальной патологии

- Табличный вид
- Терминология
- Полуколичественная оценка
- Количественная оценка
- Контрольная группа
- Статистический анализ

Подход к морфологической картине

- Норма или нет?*
- Ткань прибавилась или убавилась?
- Прибавление за счет клеток (каких?)
- Потеря структур (каких?)
- Сохранность/изменение структур по определенной схеме (кожа – сверху вниз, глаза – от роговицы к нерву и т.д.)
- Расположение, распределение, размер, форма, границы, цвет, выраженность, особенные признаки (пигмент, двойное лучепреломление...)
- Паттерны
- Дифференциальные диагнозы

Морфологический диагноз

- **Опухолевые поражения**

Название опухоли

Неопухолевые поражения

Выраженность

Распределение

Длительность

Тип

Название

Кожа

Кожа

- Строение как у остальных млекопитающих
- Эпидермис, дерма, придатки, гиподерма,
- Подкожная мышца (*panniculus carnosus*) - отделяет гиподерму от адвентиции
- Подкожная жировая клетчатка

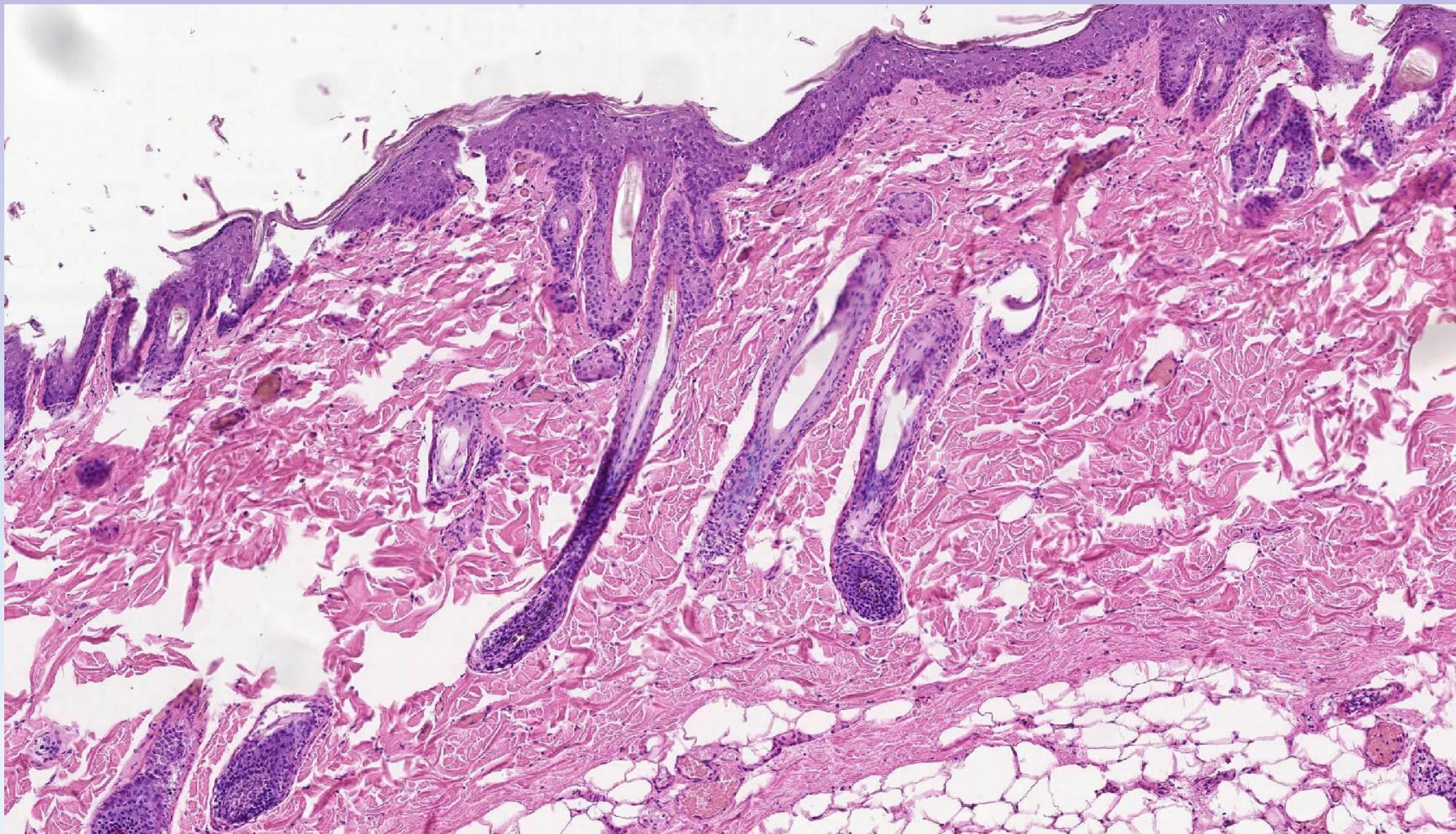
- Эпидермис – 4 слоя:

Stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum corneum

Дерма – васкуляризованная соединительная ткань с пучками зрелого коллагена. Небольшое количество тучных клеток, лимфоцитов, дендритных клеток.

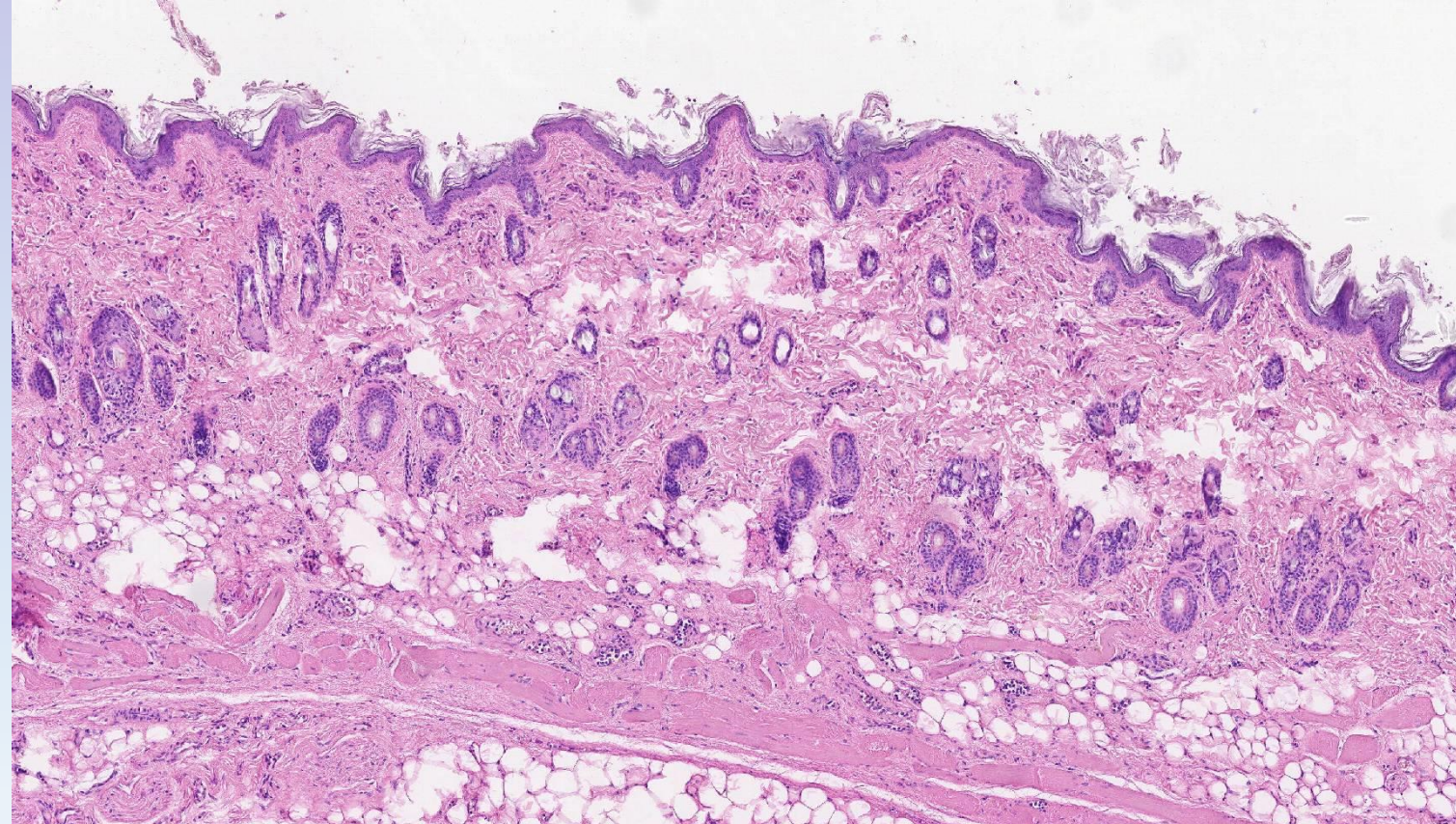
Придатки

Кожа

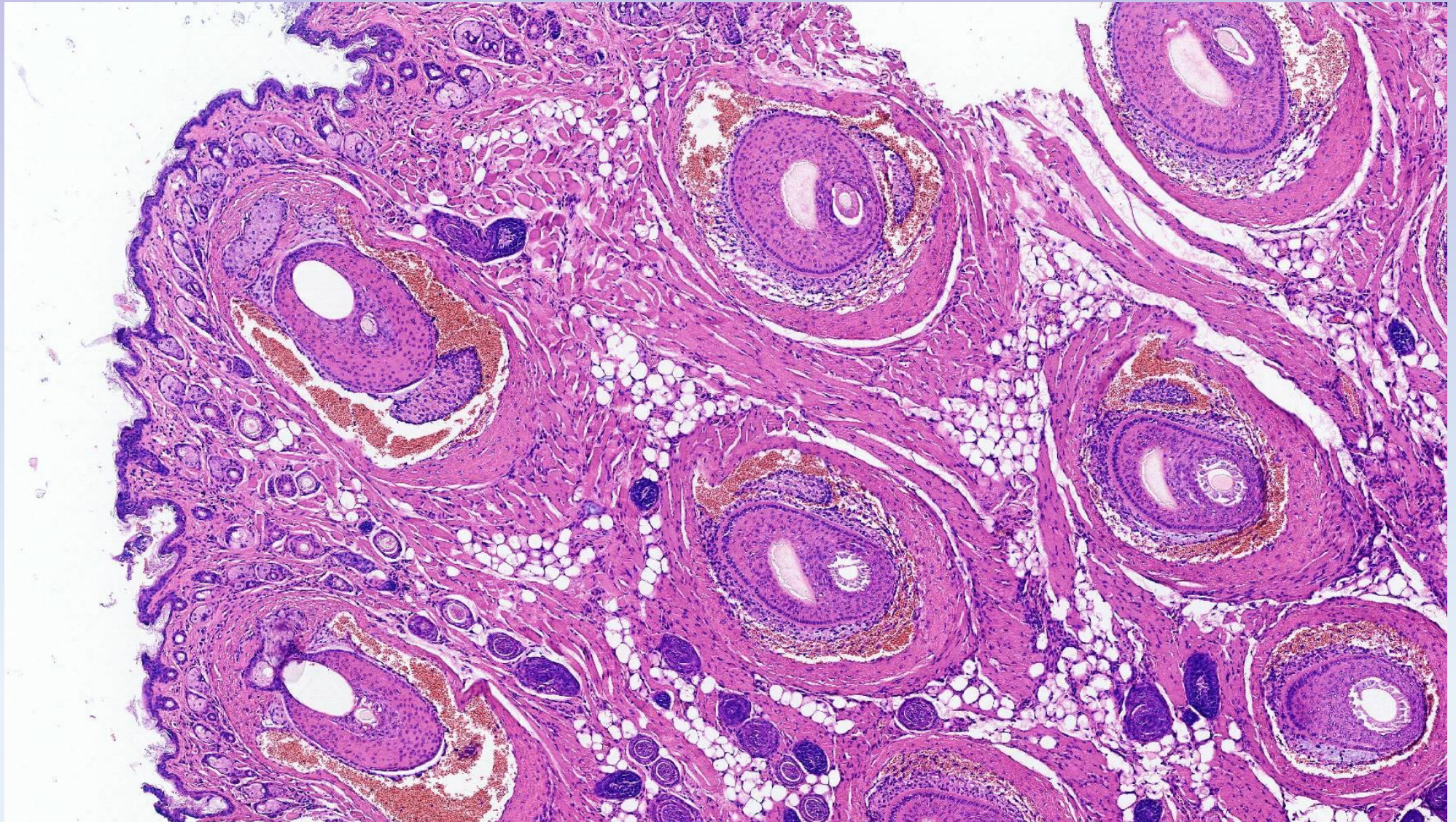


Кожа

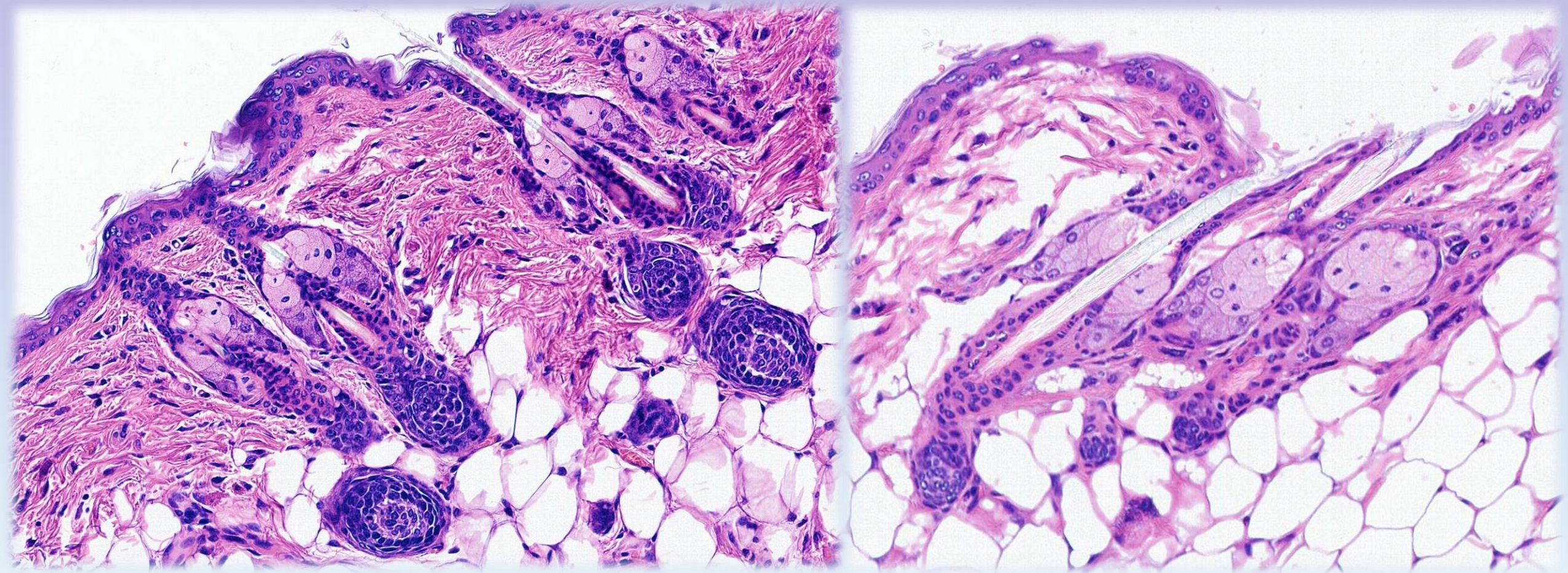
- Одиночные волосяные фолликулы (как у людей)
- Отсутствуют апокриновые железы
- Рыхлая подкожная клетчатка
- Бурый жир
- Вибриссы и ресницы
- Стадии роста волос
- Голые и безволосые линии - дисплазия



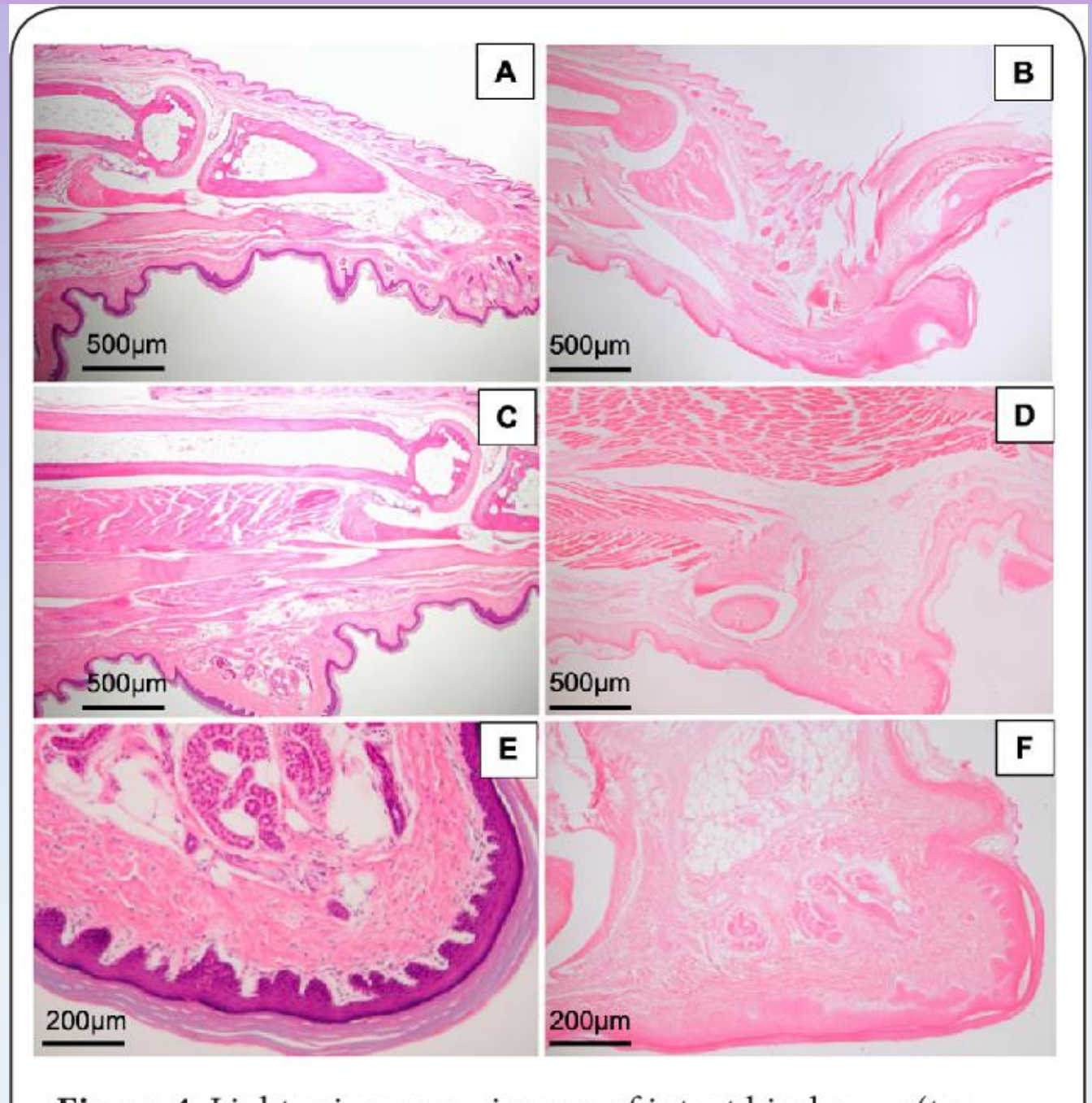
Вибриссы



Цикл роста волосяных фолликулов



Безволосая кожа

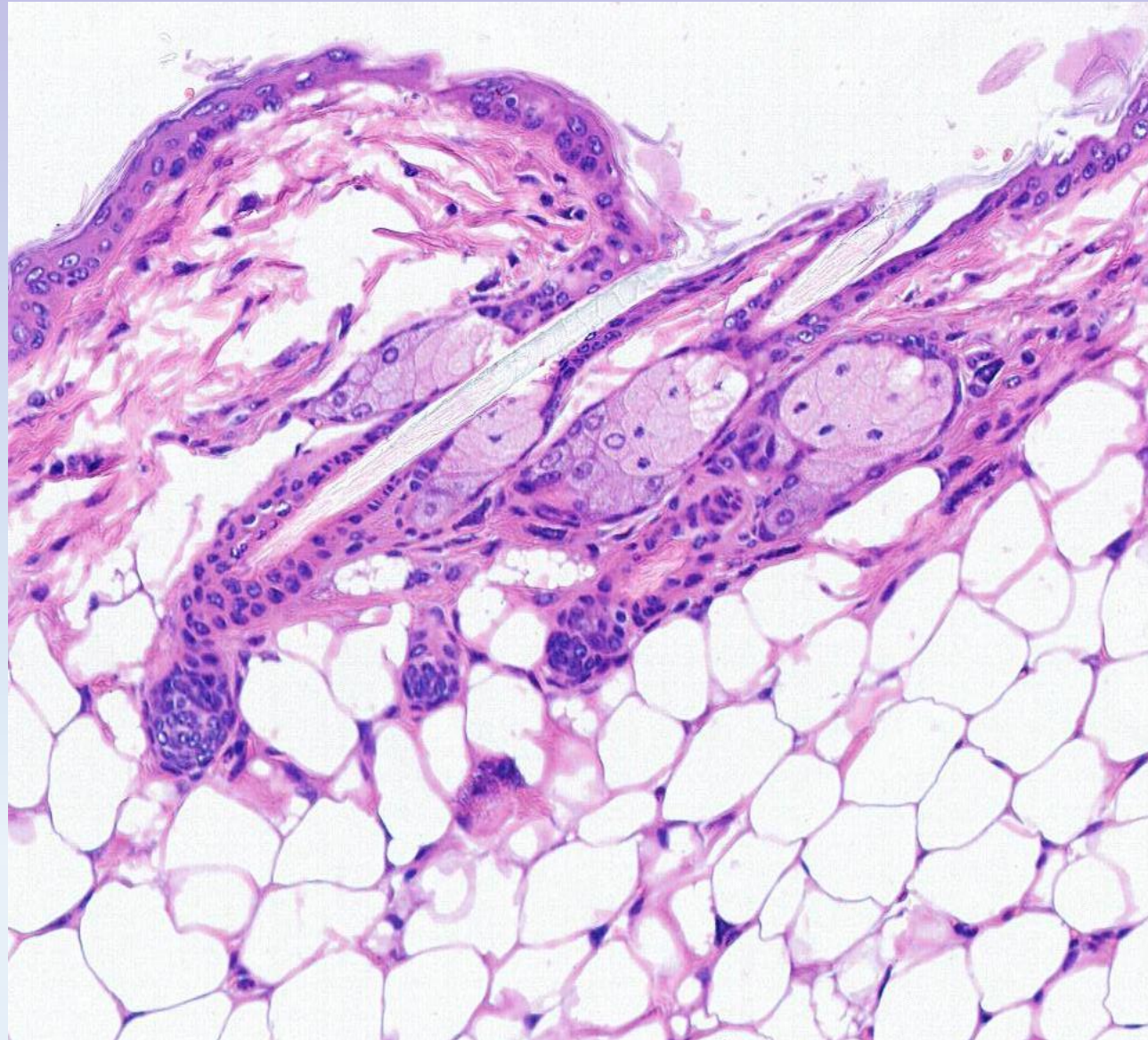


Wai, Valerie, Matthew K. Vickaryous, Leah R. Bent and Andrea L. Clark. "Serial Histological Sectioning of the Intact Mouse Hind Paw for Quantification of the Anatomical Distribution of Meissner-like Corpuscles across the Skin." (2020).

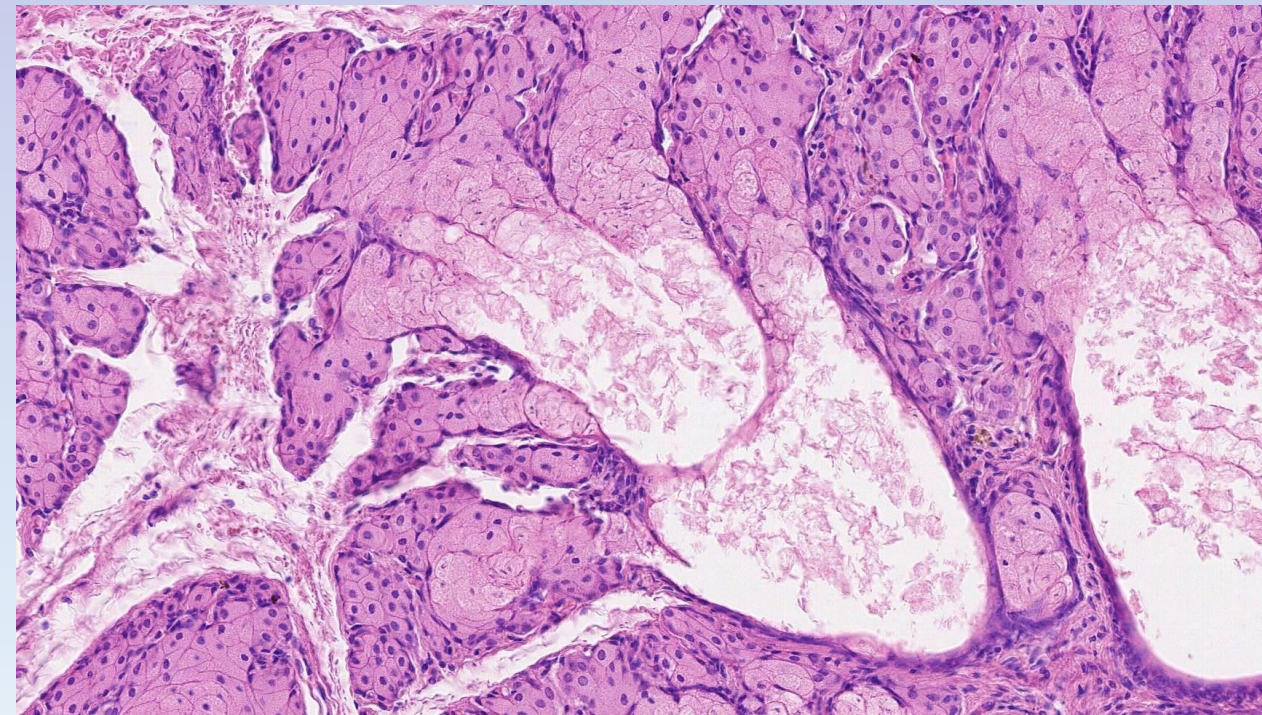
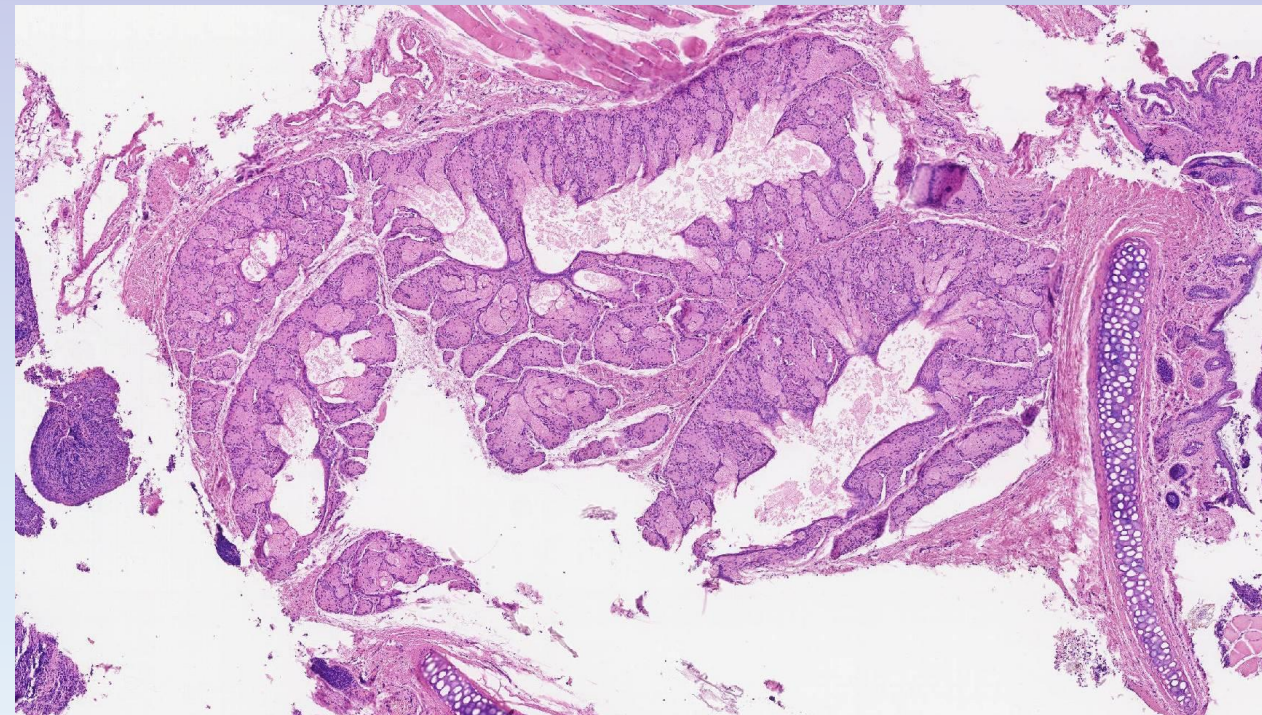
Придатки кожи

- Сальные железы
- Железа Зимбаля
- Молочные железы
- Препуциальная/клиторальная железа

Сальные железы

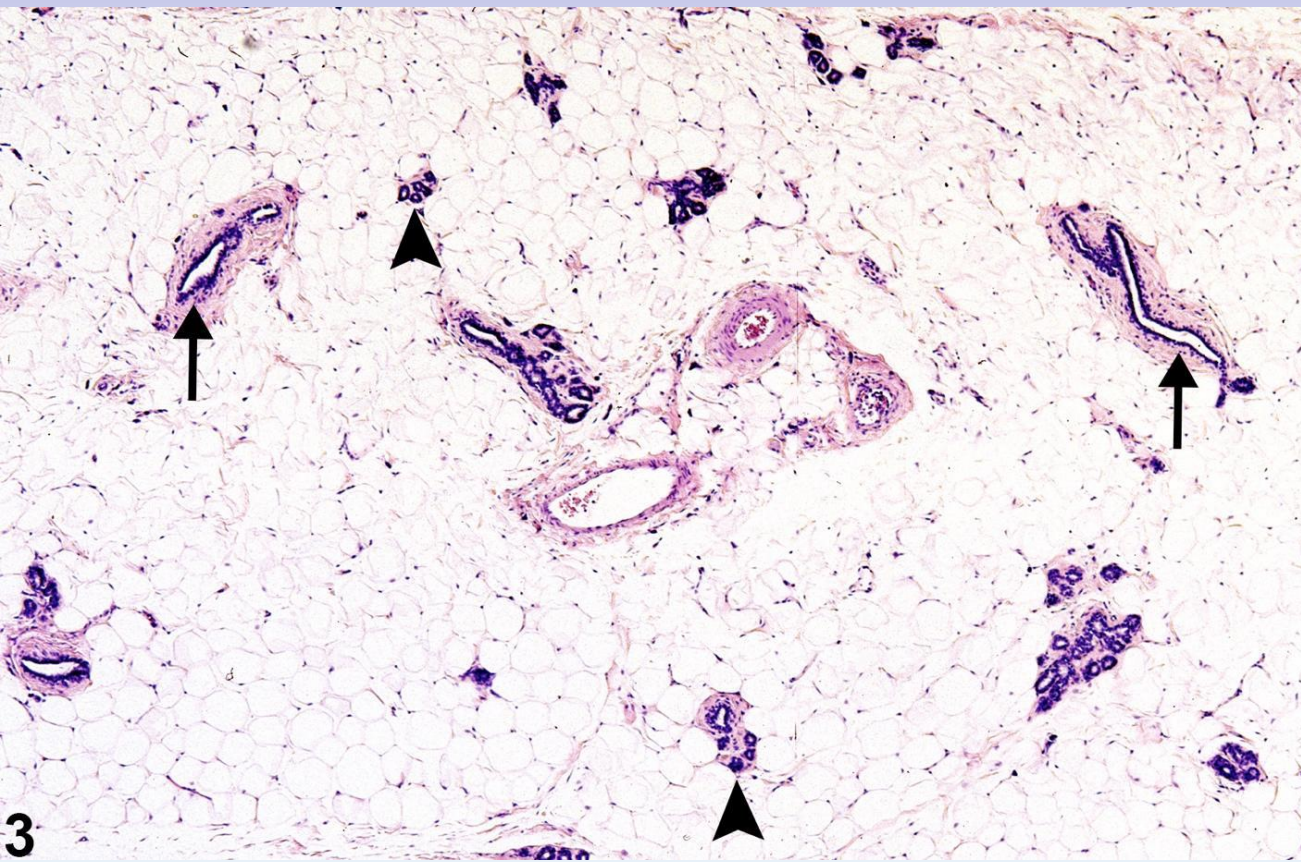


Железа Зимбала

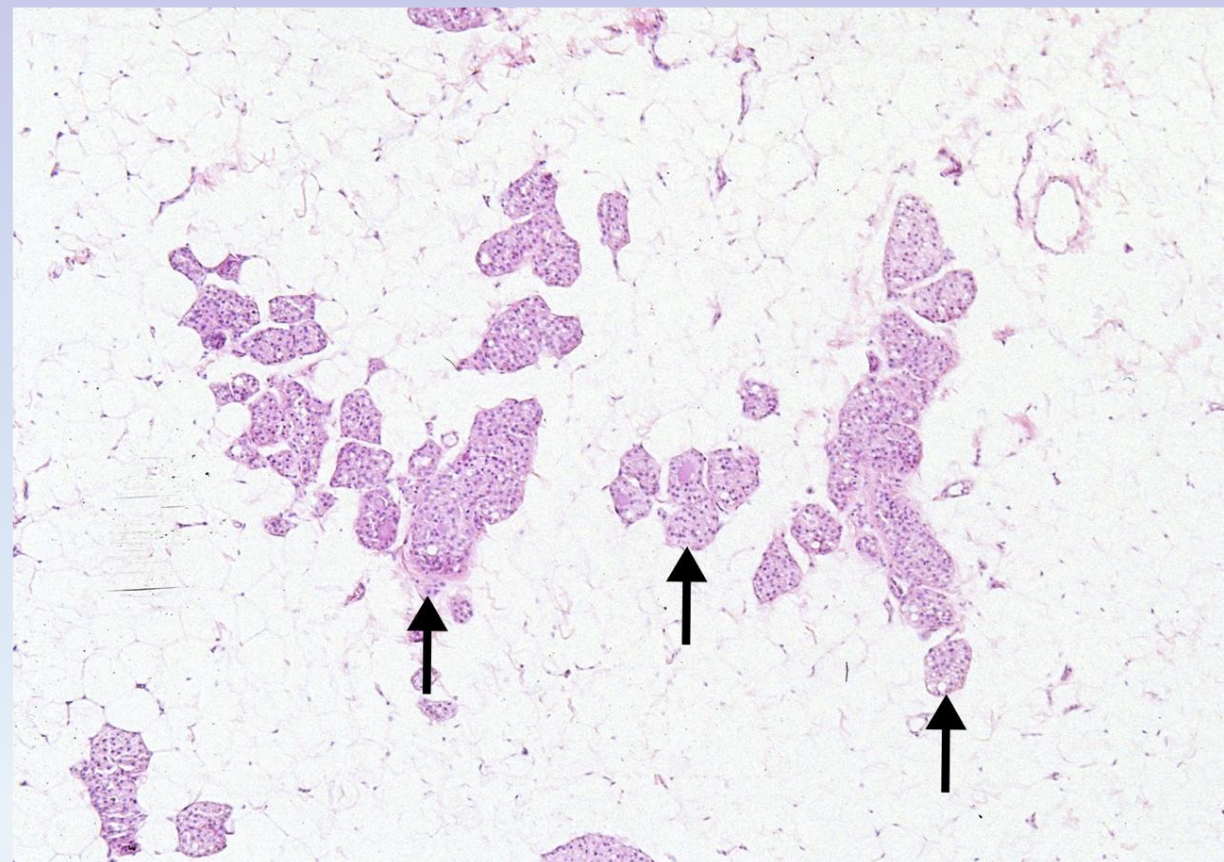


Молочная железа крысы

самка



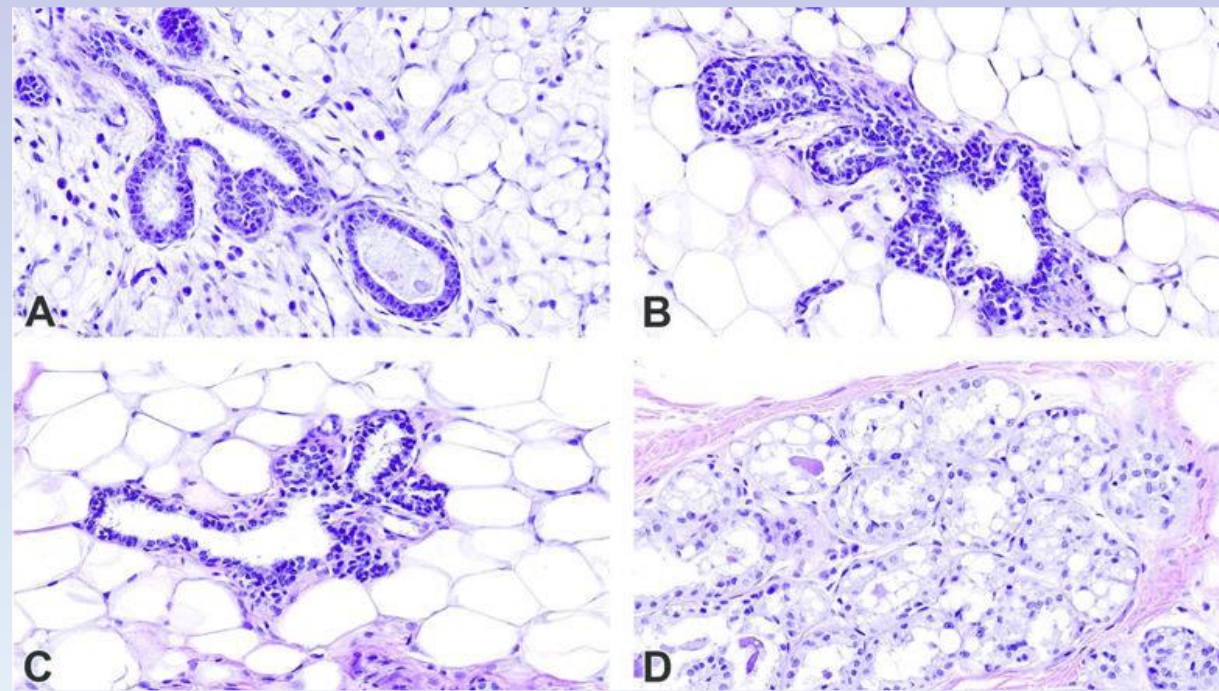
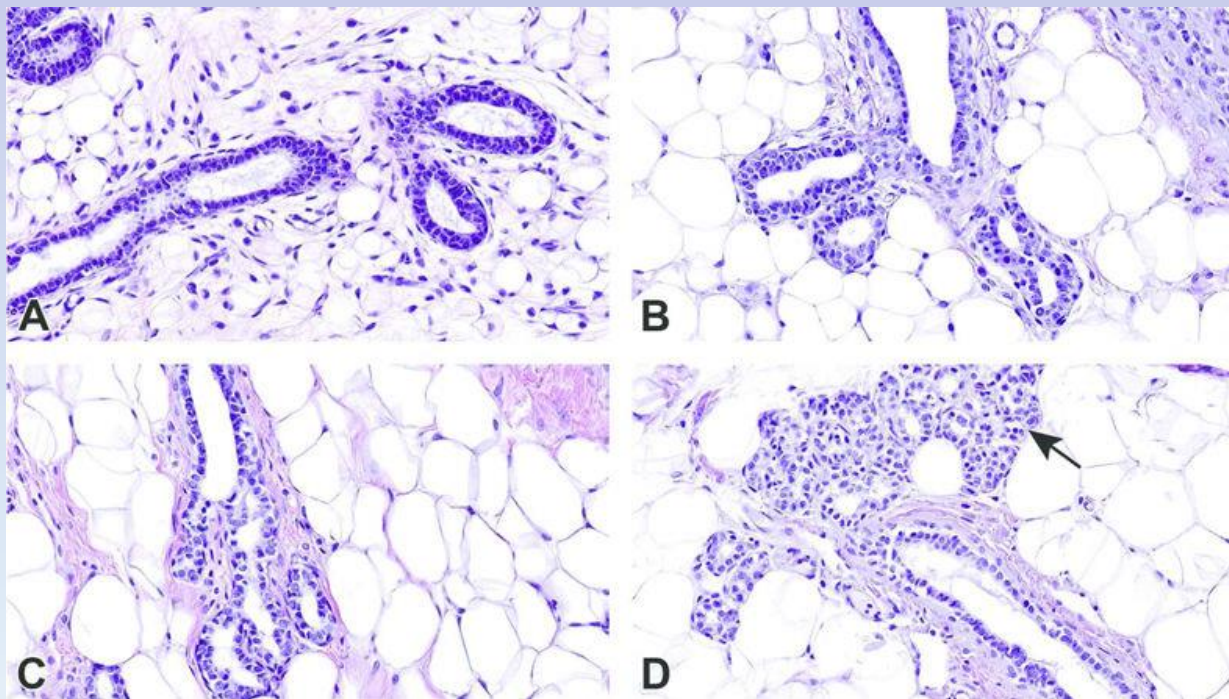
самец



Молочная железа крысы

самка

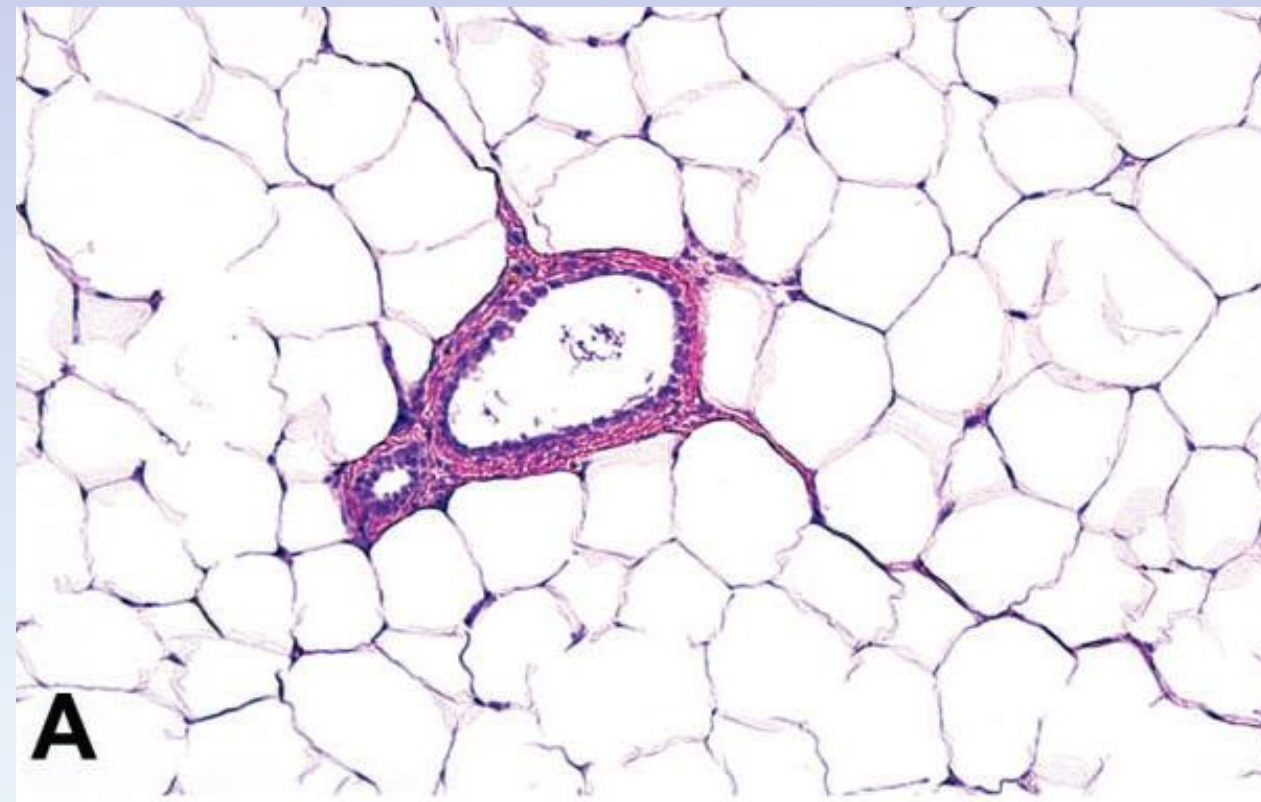
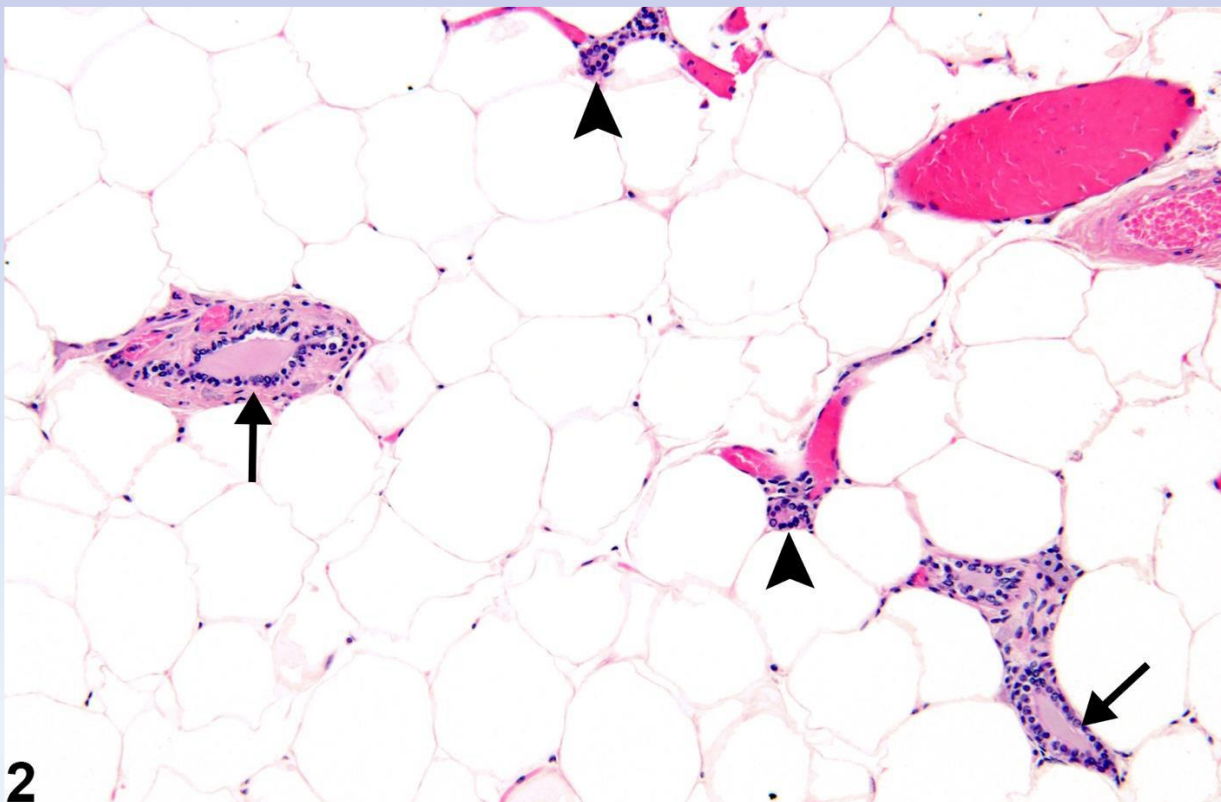
самец



Молочная железа мыши

- девочка

- мальчик



Кожа


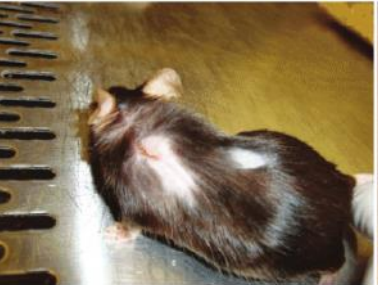

- Алопеция/гипотрихоз
- Воспалительная/невоспалительная
- Очаговая/диффузная

Кожа

- Пододерматит
- Язвенный дерматит
- Абсцессы
- Дерматофития
- Эктопаразиты

Язвенный дерматит

- C57BL/6

Examination 1	Examination 2	Examination 3
		
<p>S number = 0</p> <p>COL = One, small punctate crust</p> <p>BSA = < 1%</p> <p>Length = < 1cm</p> <p>Region = 2 only</p>	<p>S number = 1</p> <p>COL = Coalescing crust (>2mm)</p> <p>BSA = < 1%</p> <p>Length = < 1cm</p> <p>Region = 2 only</p>	<p>S number = 39</p> <p>COL = Ulcer</p> <p>BSA = 12%</p> <p>Length = > 2cm</p> <p>Region = 2 only</p>
<p>Calculated Severity Score</p> <p>25% (mild)</p>	<p>Calculated Severity Score</p> <p>42% (mild)</p>	<p>Calculated Severity Score</p> <p>83% (severe)</p>

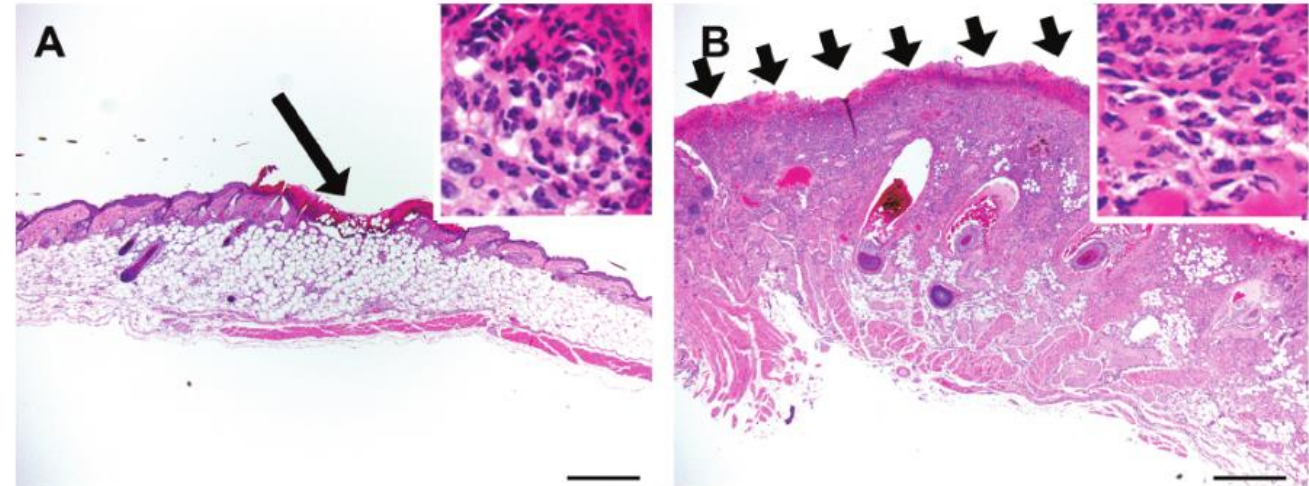
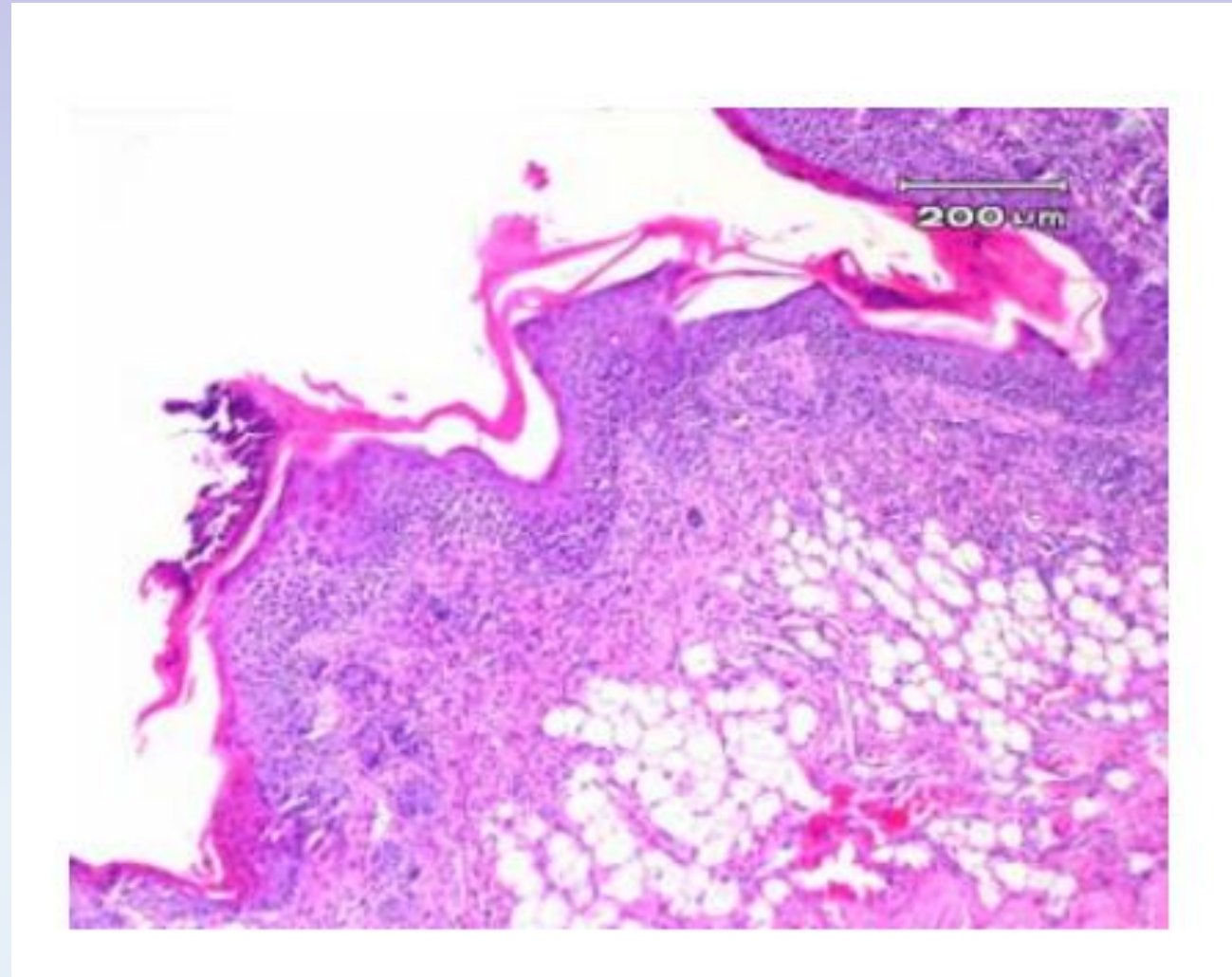


Figure 4. The typical histopathologic appearance of a (A) mild and (B) severe UD lesion in this study. (A) Mild ulcerative dermatitis consisted of relatively limited areas of ulceration (arrow) and inflammation predominantly confined to the epidermis and superficial dermis. (B) Severe ulcerative dermatitis consisted of extensive areas of ulceration (arrows) and inflammation extending into the deep dermis or subcutis or both. In both cases, although inflammation differed by extent and intensity, it was qualitatively similar (insets) consisting predominantly of neutrophils within a serocellular crust (insets) and neutrophils, mast cells, and macrophages within the dermis. Hematoxylin and eosin stain; scale bars, 500 µm.

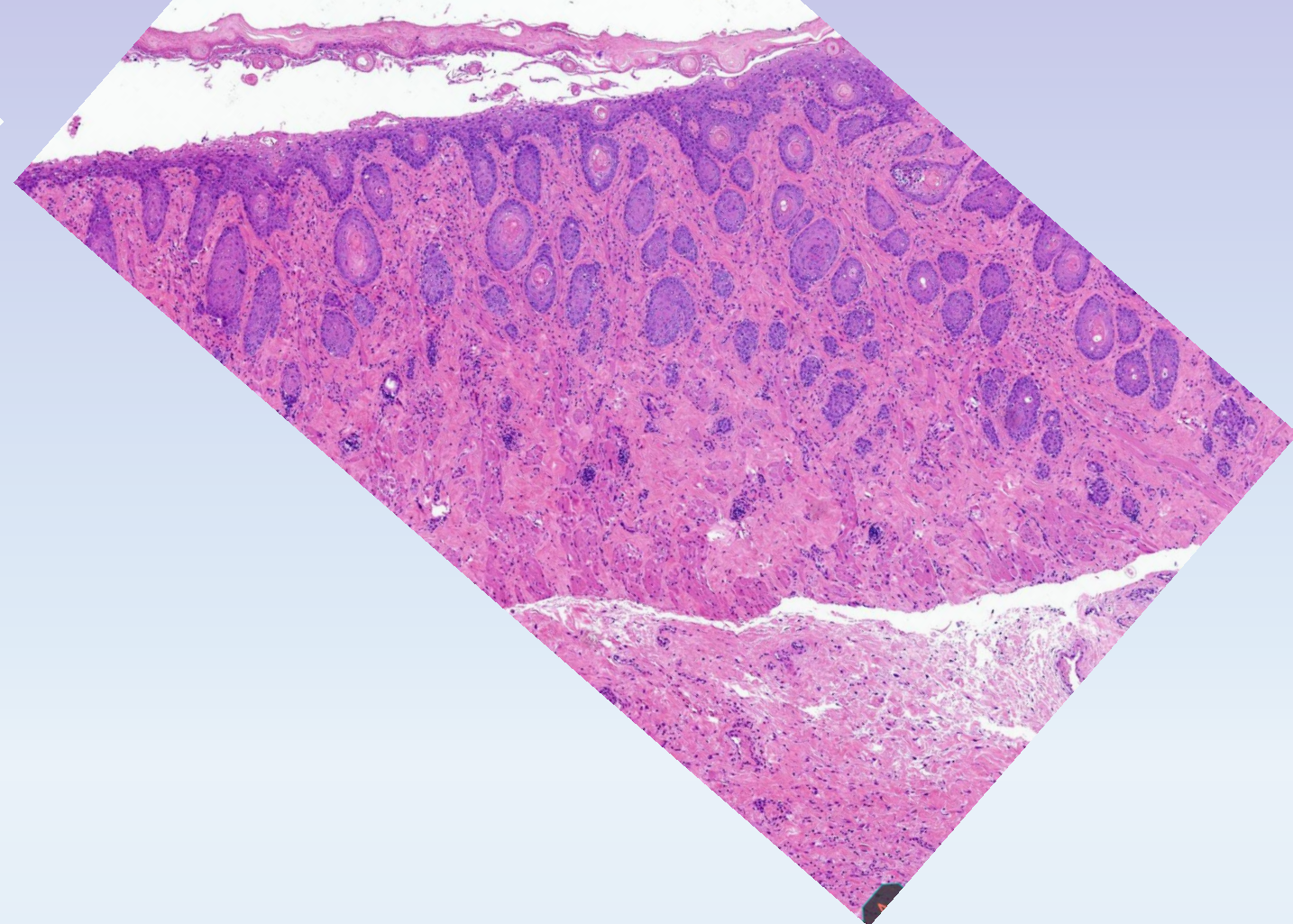
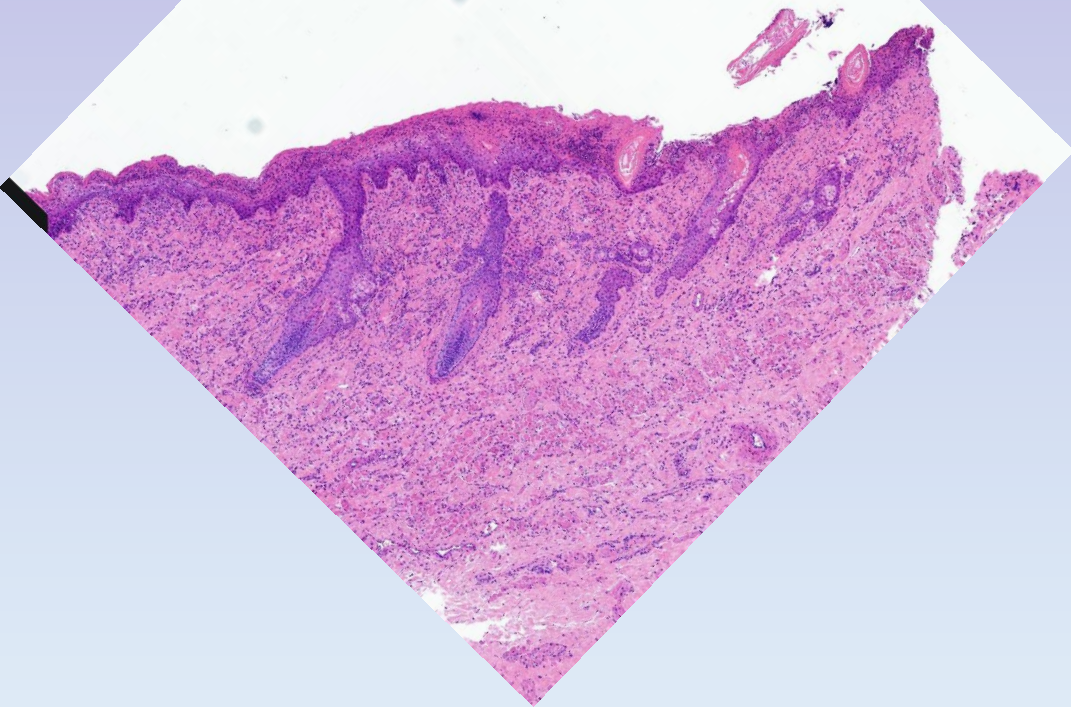
Hampton AL, Hish GA, Aslam MN, Rothman ED, Bergin IL, Patterson KA, Naik M, Paruchuri T, Varani J, Rush HG. Progression of ulcerative dermatitis lesions in C57BL/6Cr1 mice and the development of a scoring system for dermatitis lesions. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2012;51(5):586-93. PMID: 23312087; PMCID: PMC3447447.

Гиперкератозный дерматит (scaly skin disease)

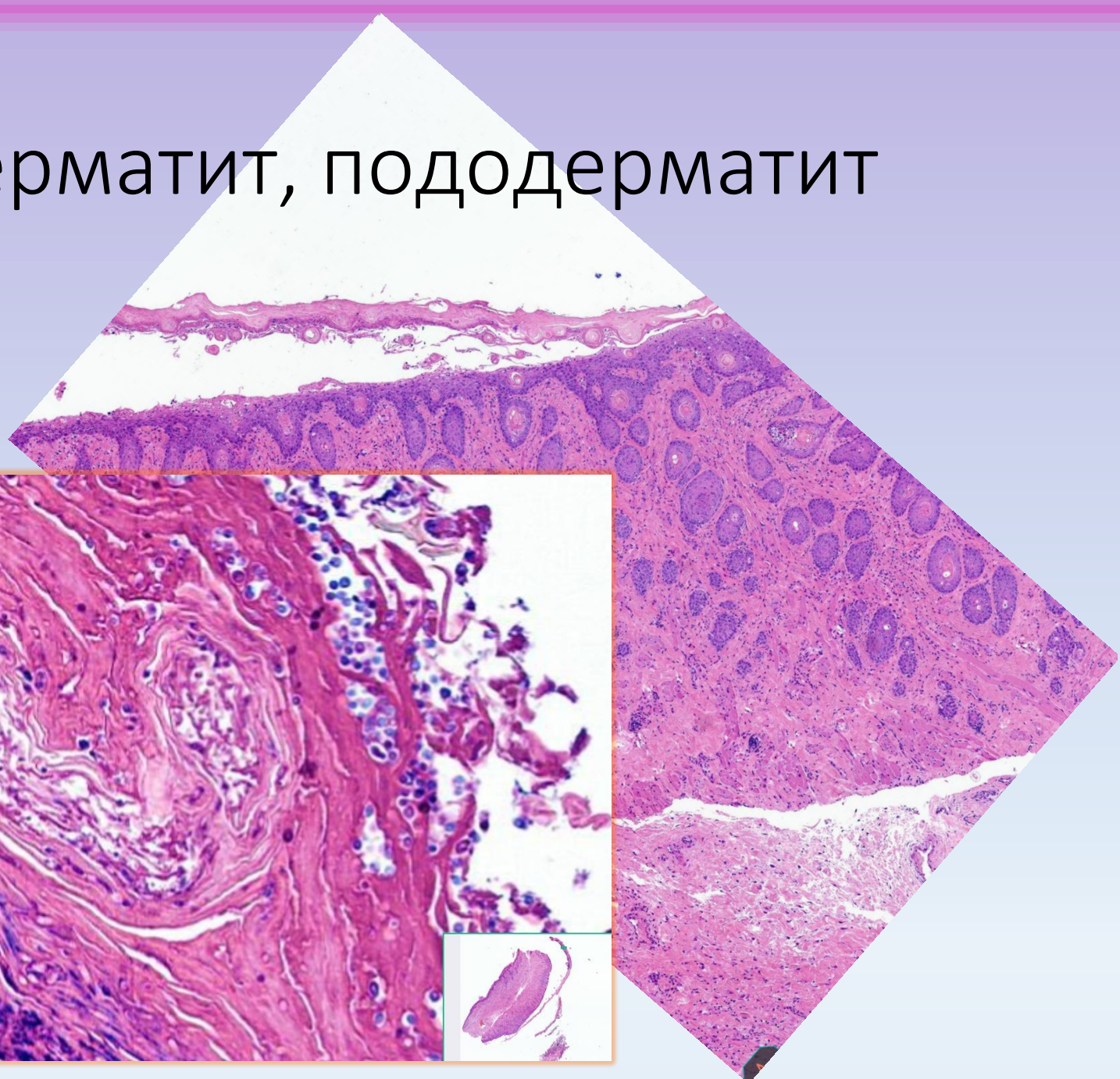
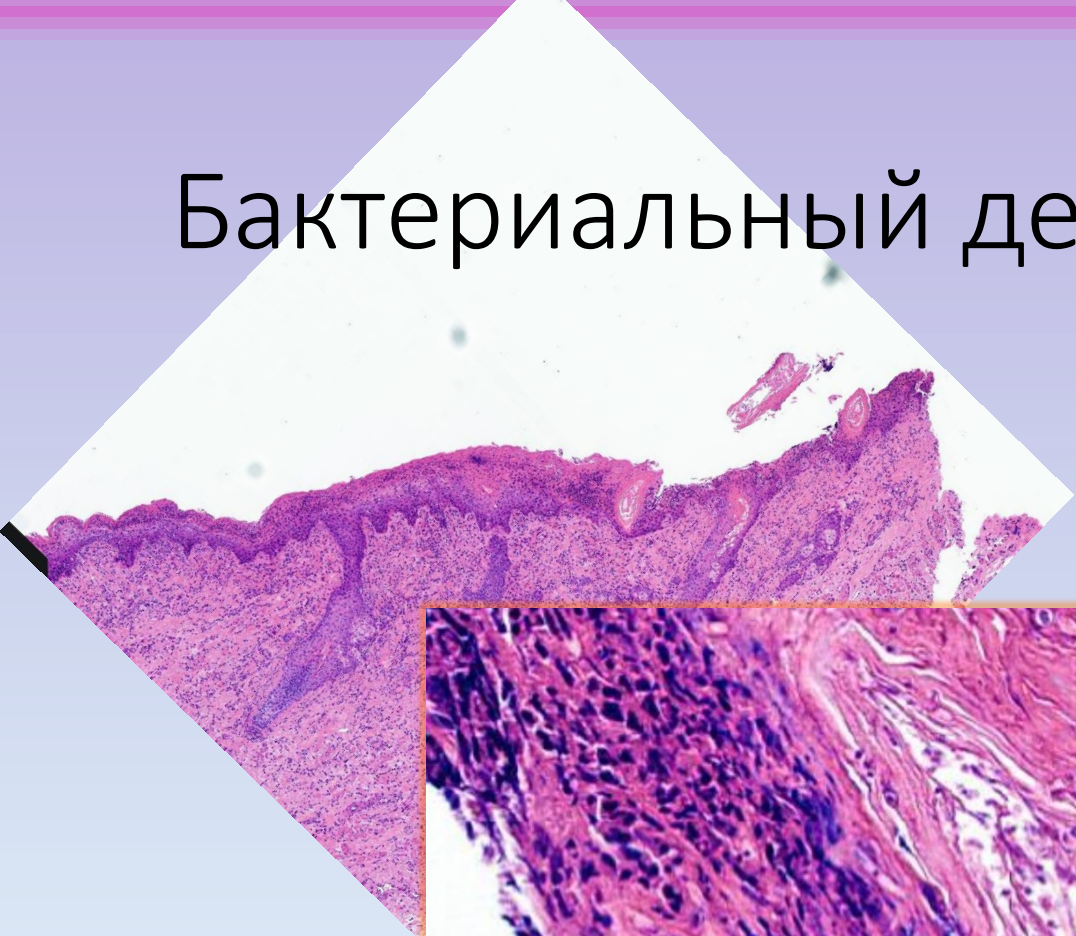
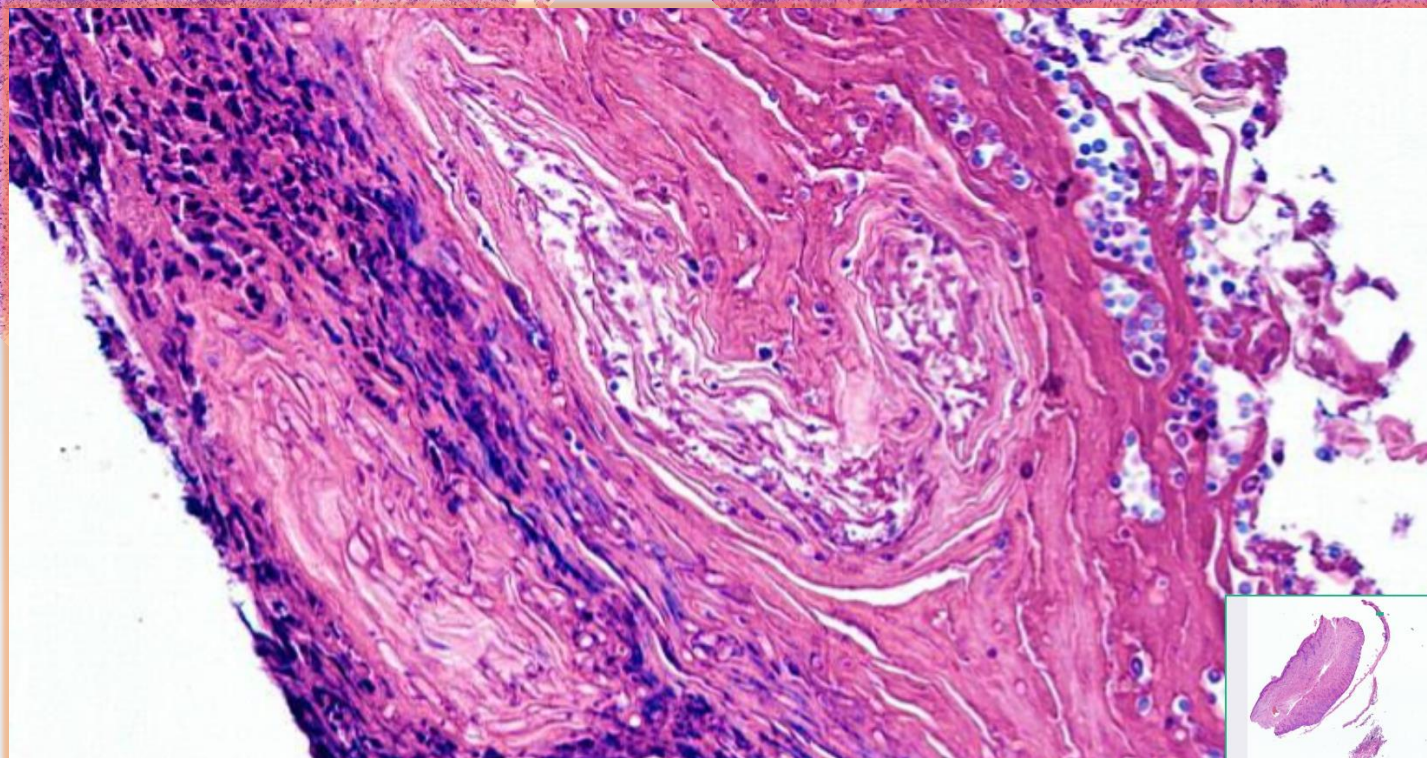
- *Corynebacterium bovis*
- Чешуйки, покраснение, зуд, эксфолиации
- Орто\паракератоз
- Акантоз
- Минимальное воспаление
- Вторичная пиодерма



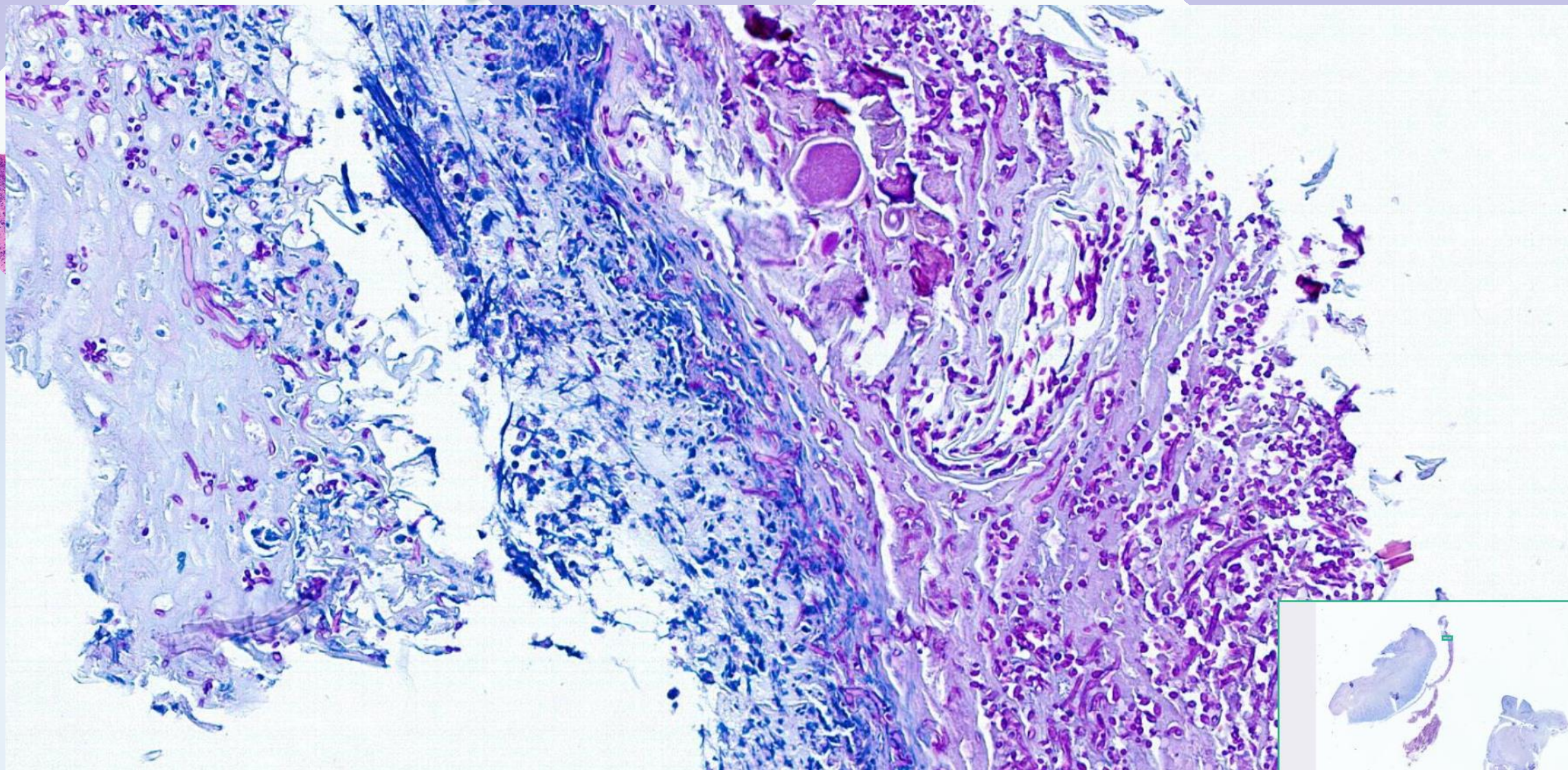
Бактериальный дерматит, пододерматит



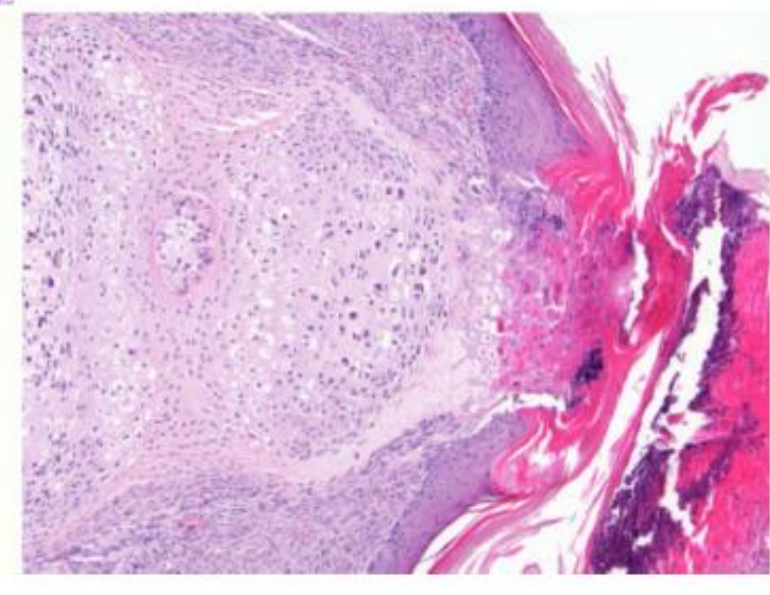
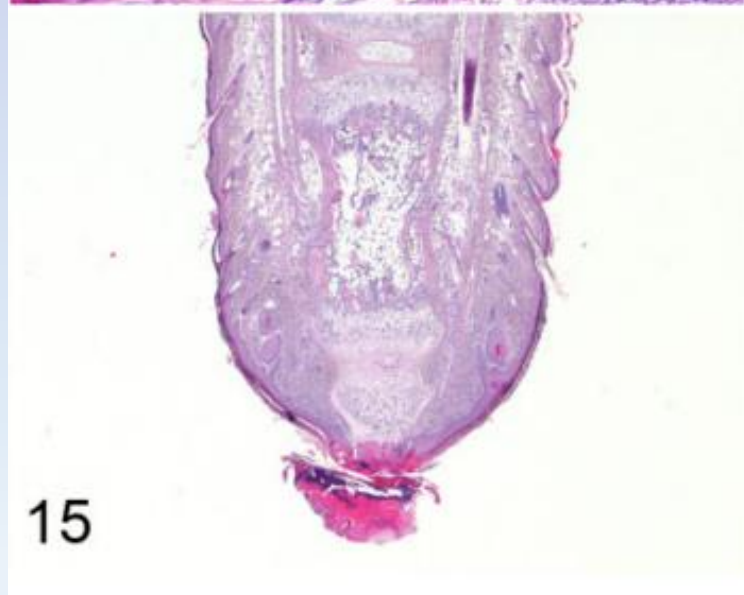
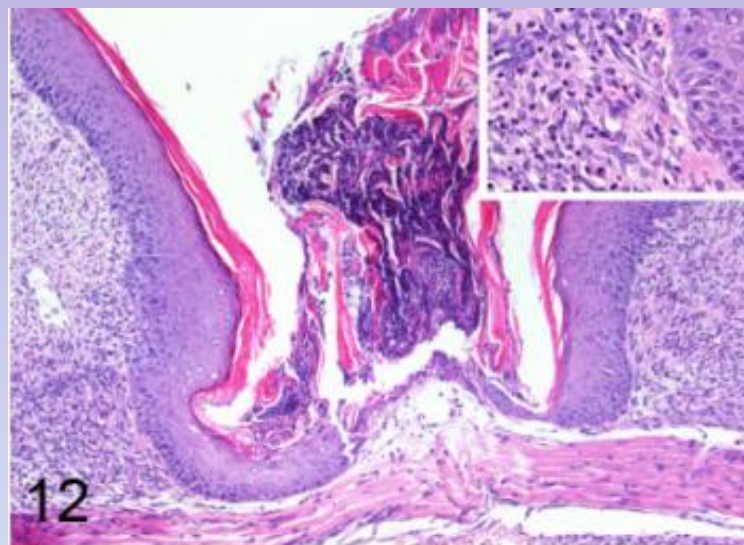
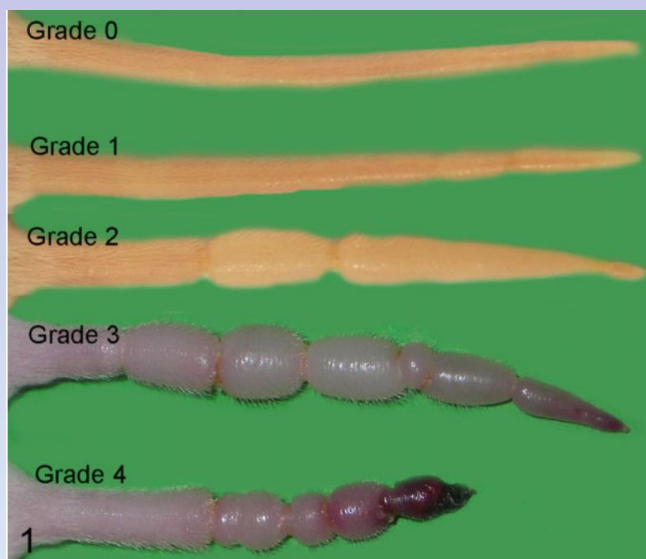
Бактериальный дерматит, пододерматит



Бактериальный дерматит, пододерматит



Кольчатый хвост



Кожа, придатки и мягкие ткани

Опухоли

Опухоли молочных желез (фиброаденома, аденома, аденокарцинома и проч)

Опухоли придатков (кератоакантома, трихофолликулома (мс)

Опухоли железы Зимбаля (сальноклеточные/плоскоклеточные)

Опухоли мягких тканей (фиброма/саркома, миксома/саркома, опухоль оболочки периферического нерва, опухоль из периваскулярных клеток).

Другие мезенхимальные опухоли (гемангиома/саркома, остеосаркома, гистиоцитарная саркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома=плеоморфная саркома)

Опухоли молочных желез

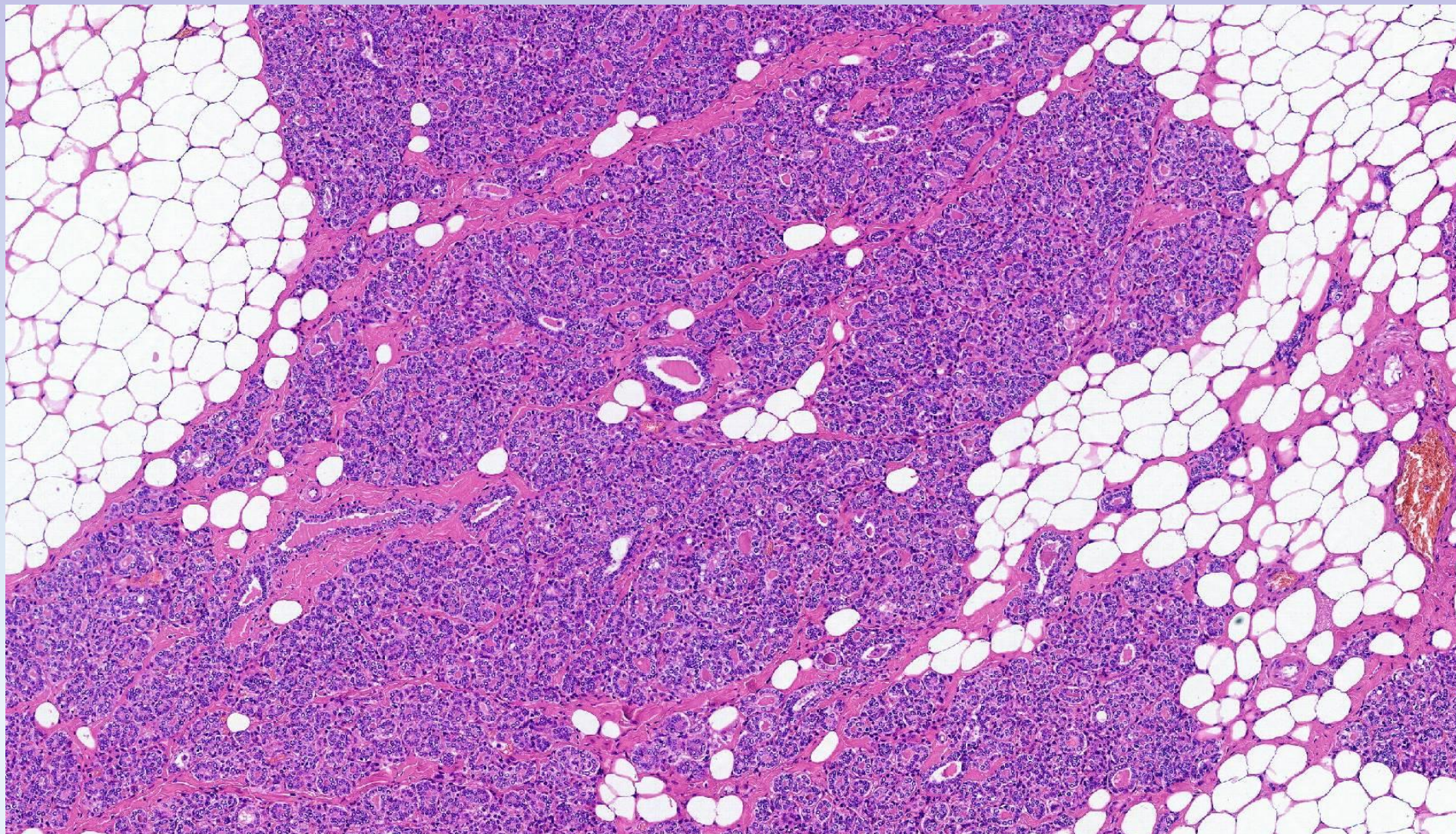
Крысы – чаще фиброаденомы

Мыши – чаще аденокарциномы

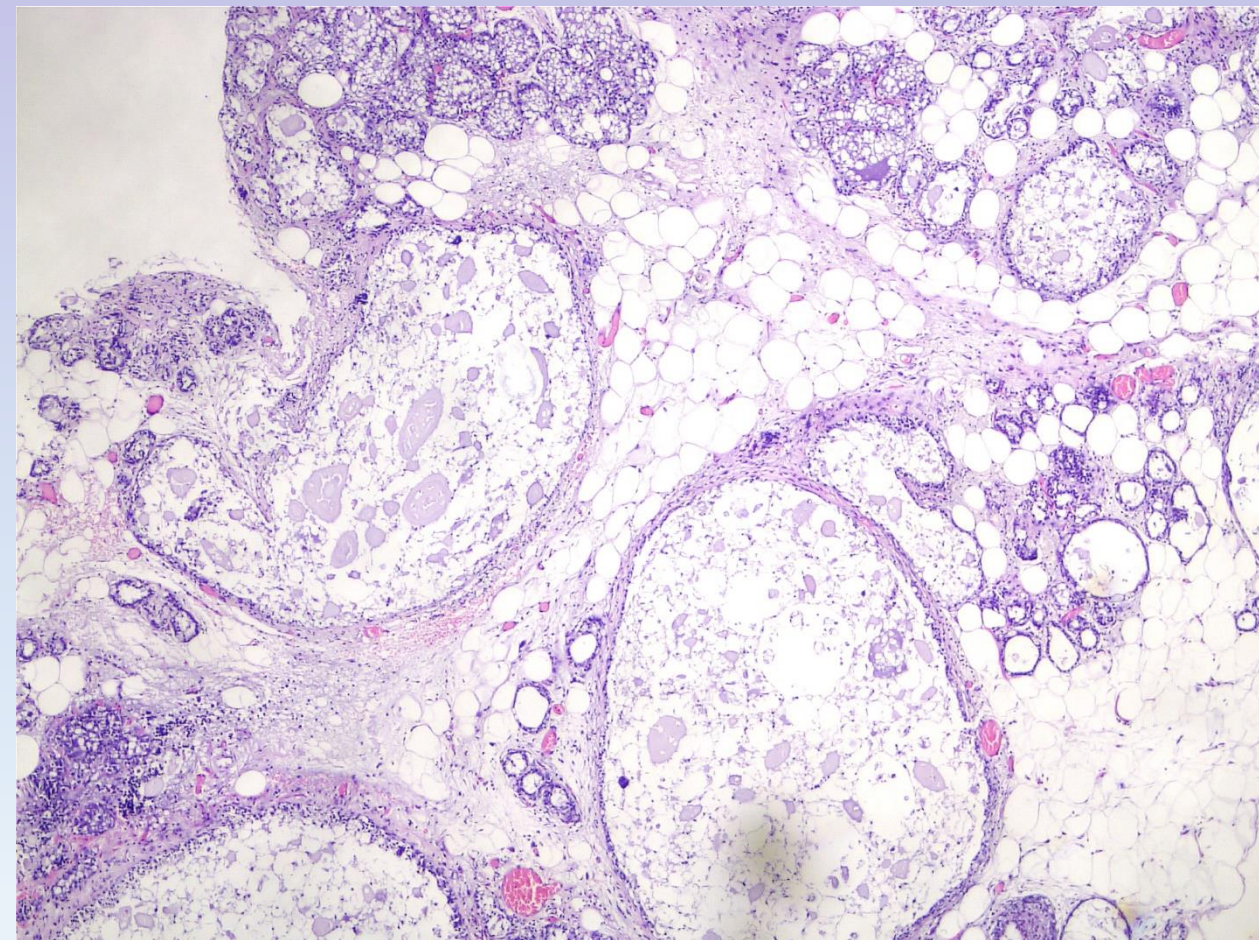
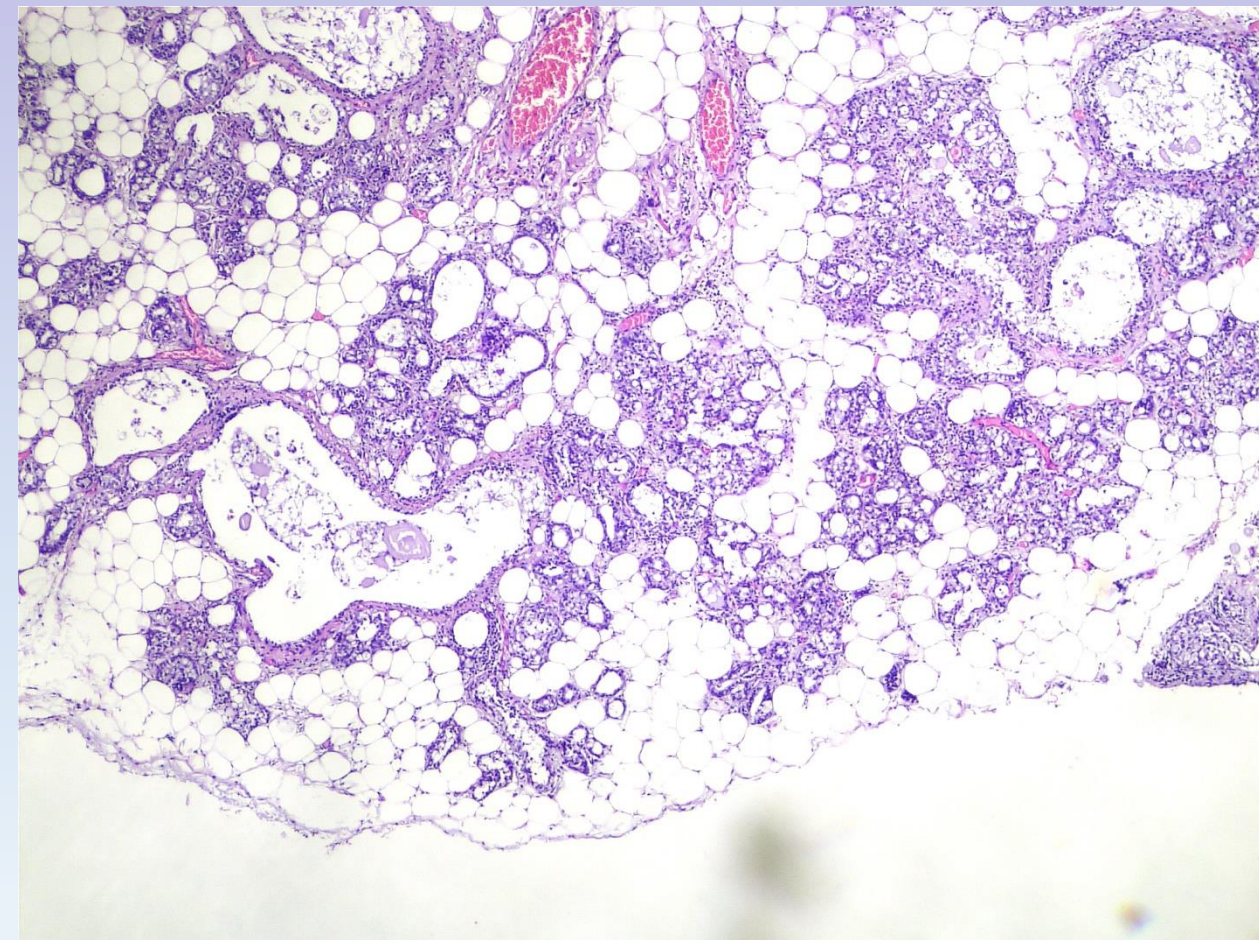
Гиперплазия – аденома – карцинома

Ацинарный и протоковый эпителий, миоэпителий, стромальные клетки.

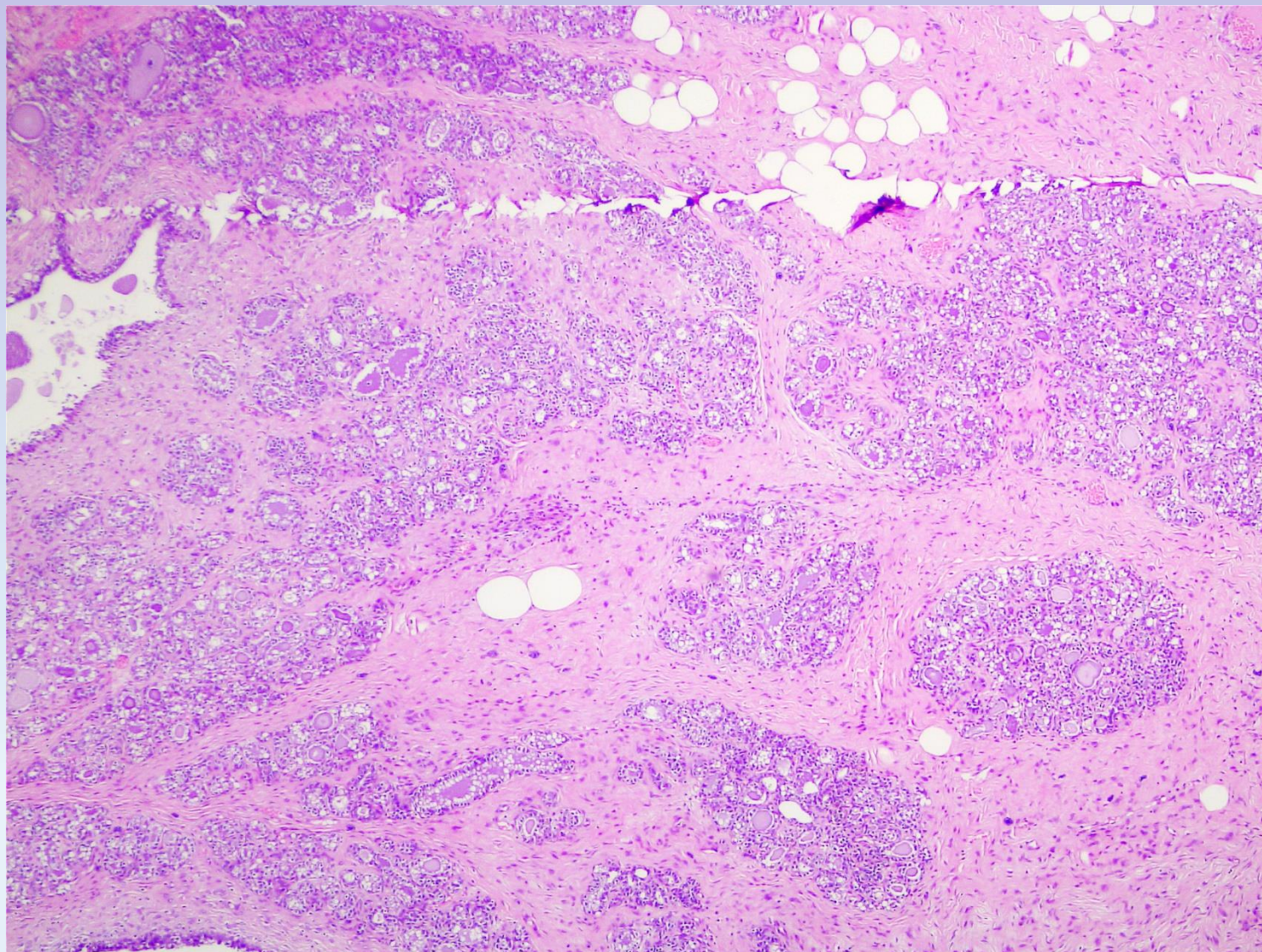
Дольковая гиперплазия, морская свинка



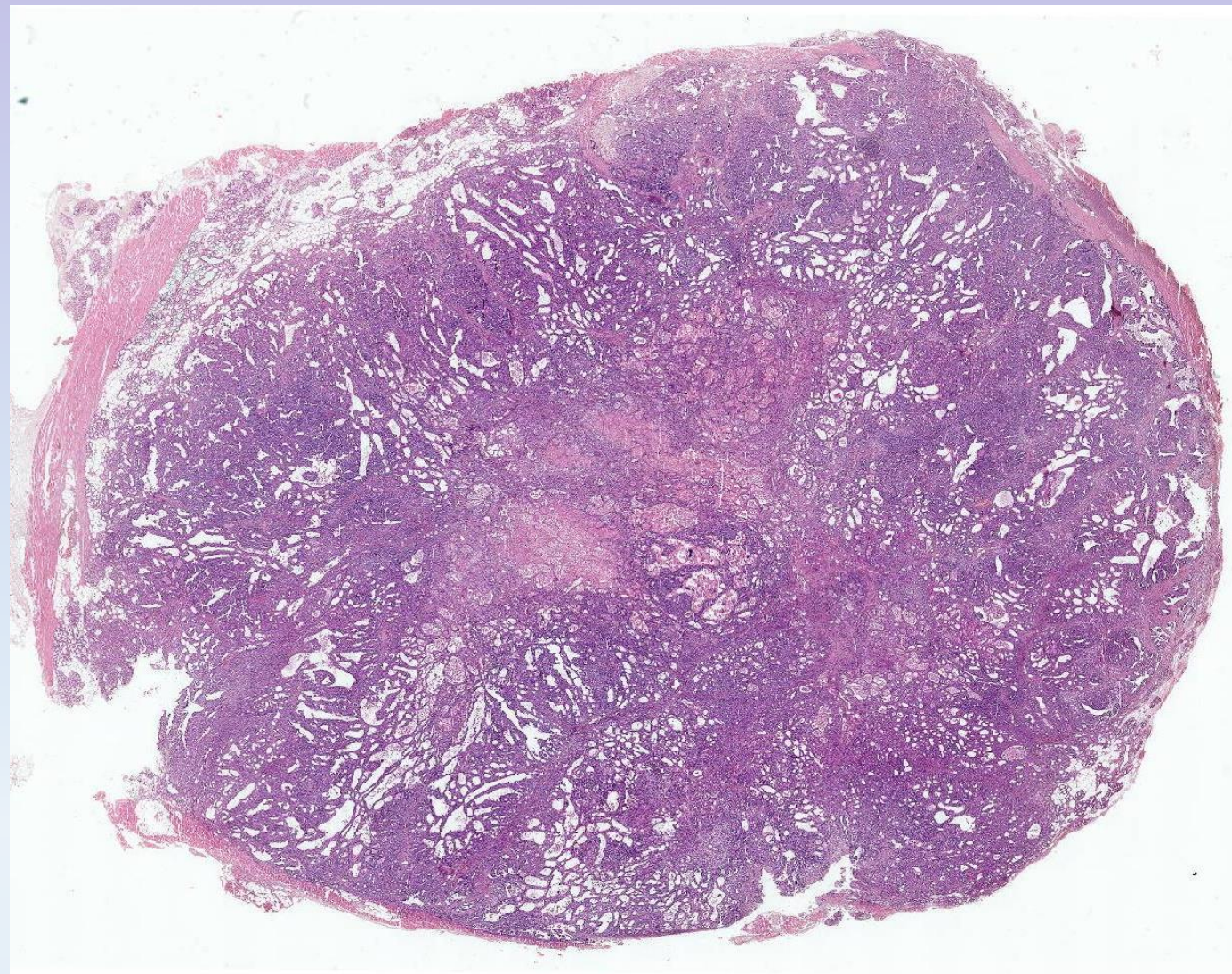
Дольковая гиперплазия, крыса



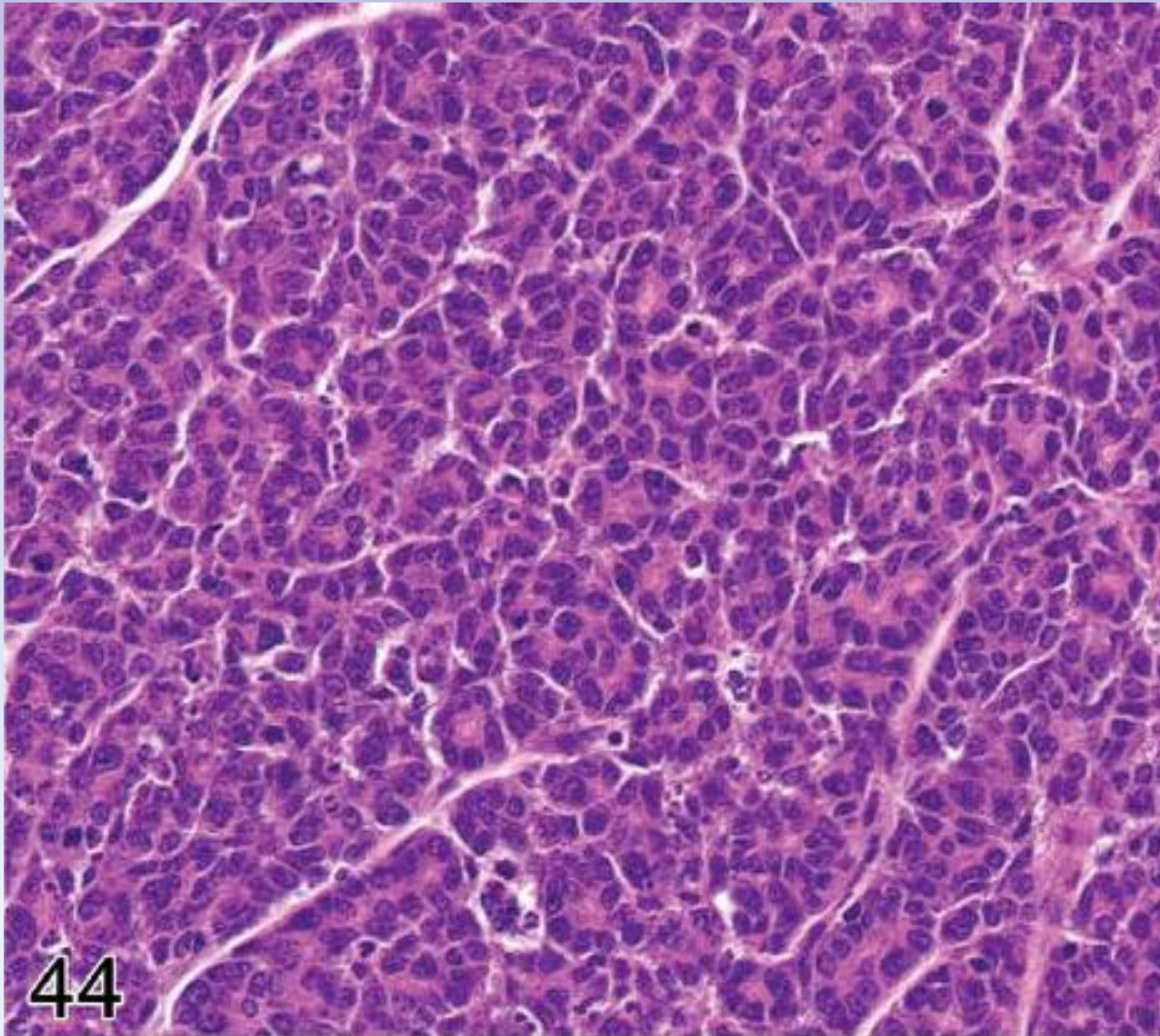
Фиброаденома, крыса



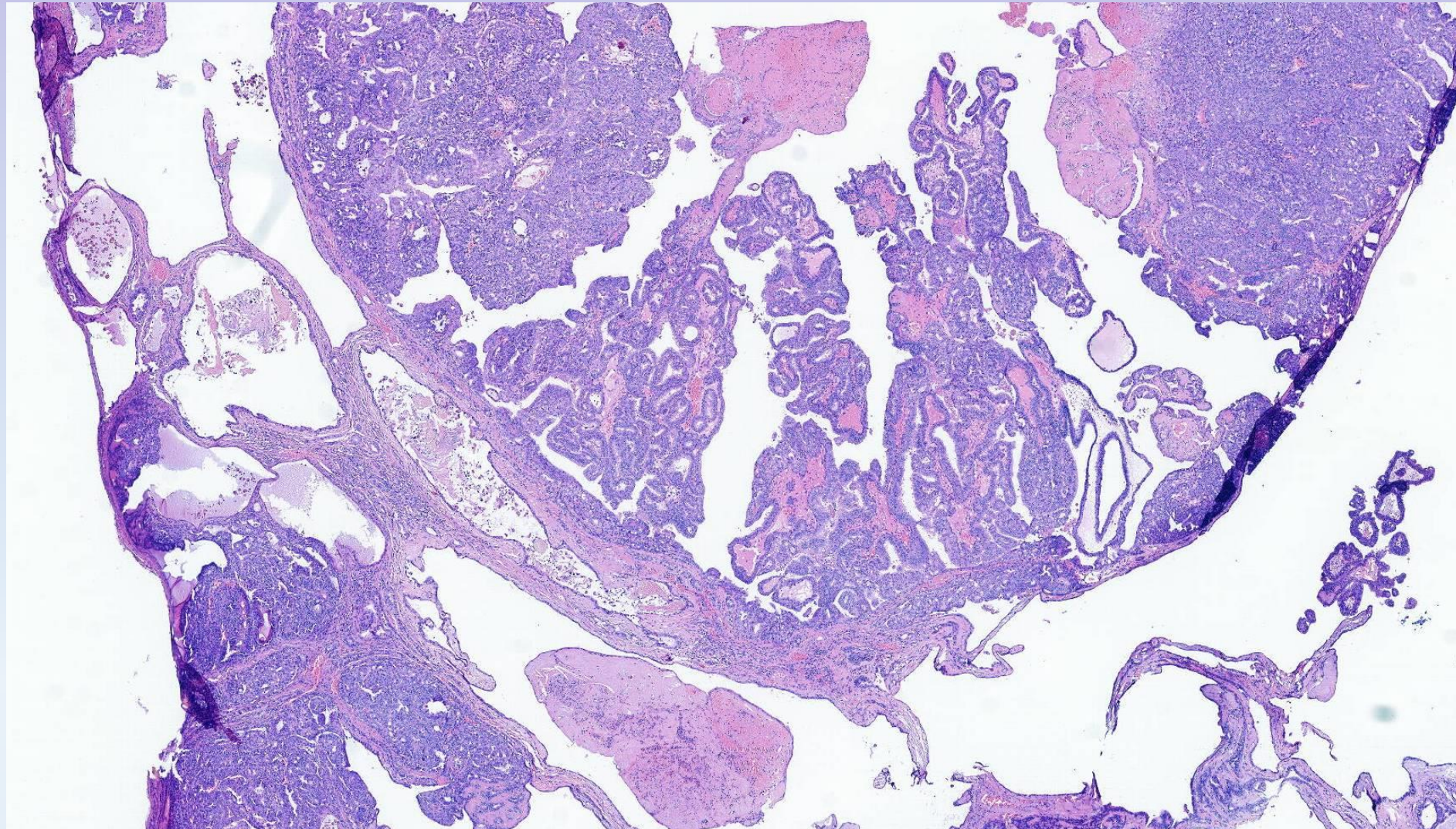
Аденокарцинома, крыса



Мыши, ретровирус mouse mammary tumour virus



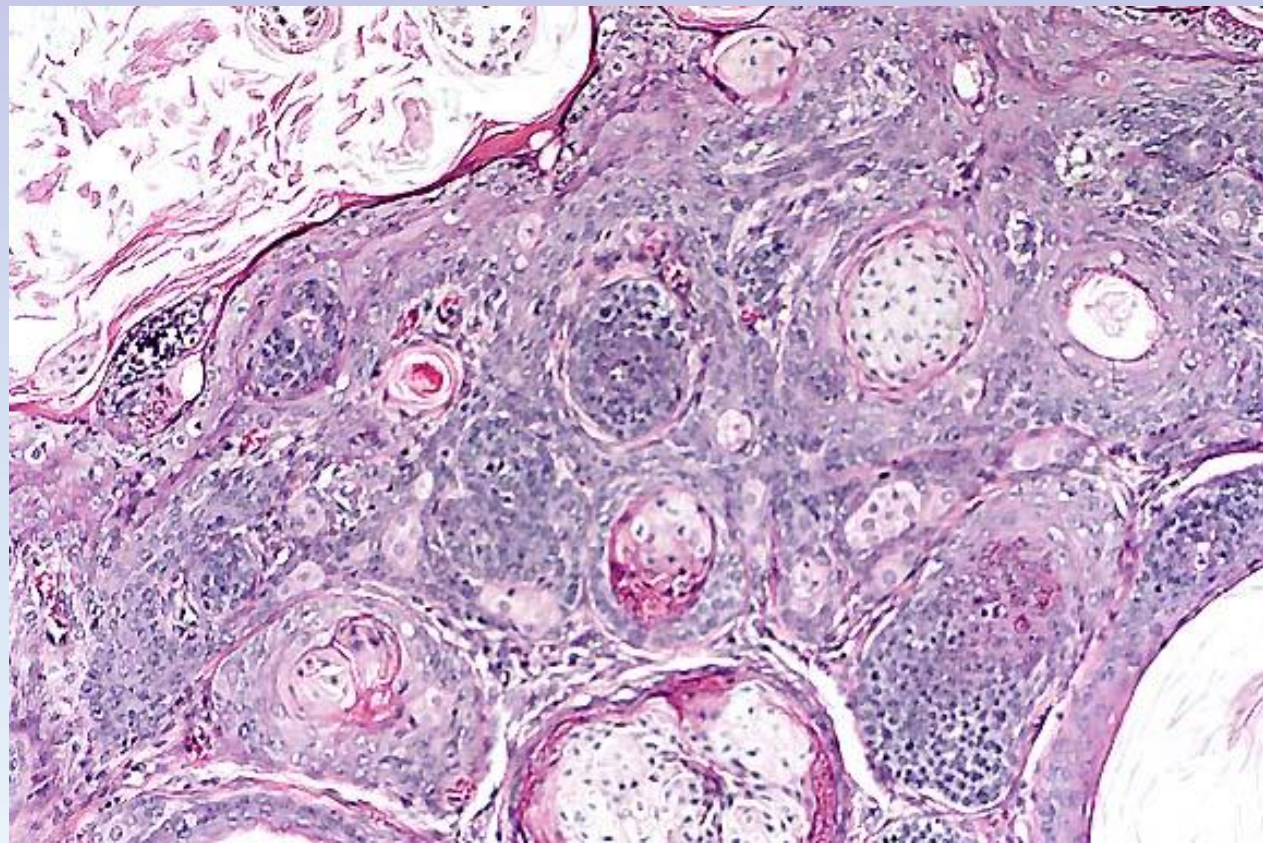
Аденокарцинома молочной железы, ХОМЯЧОК



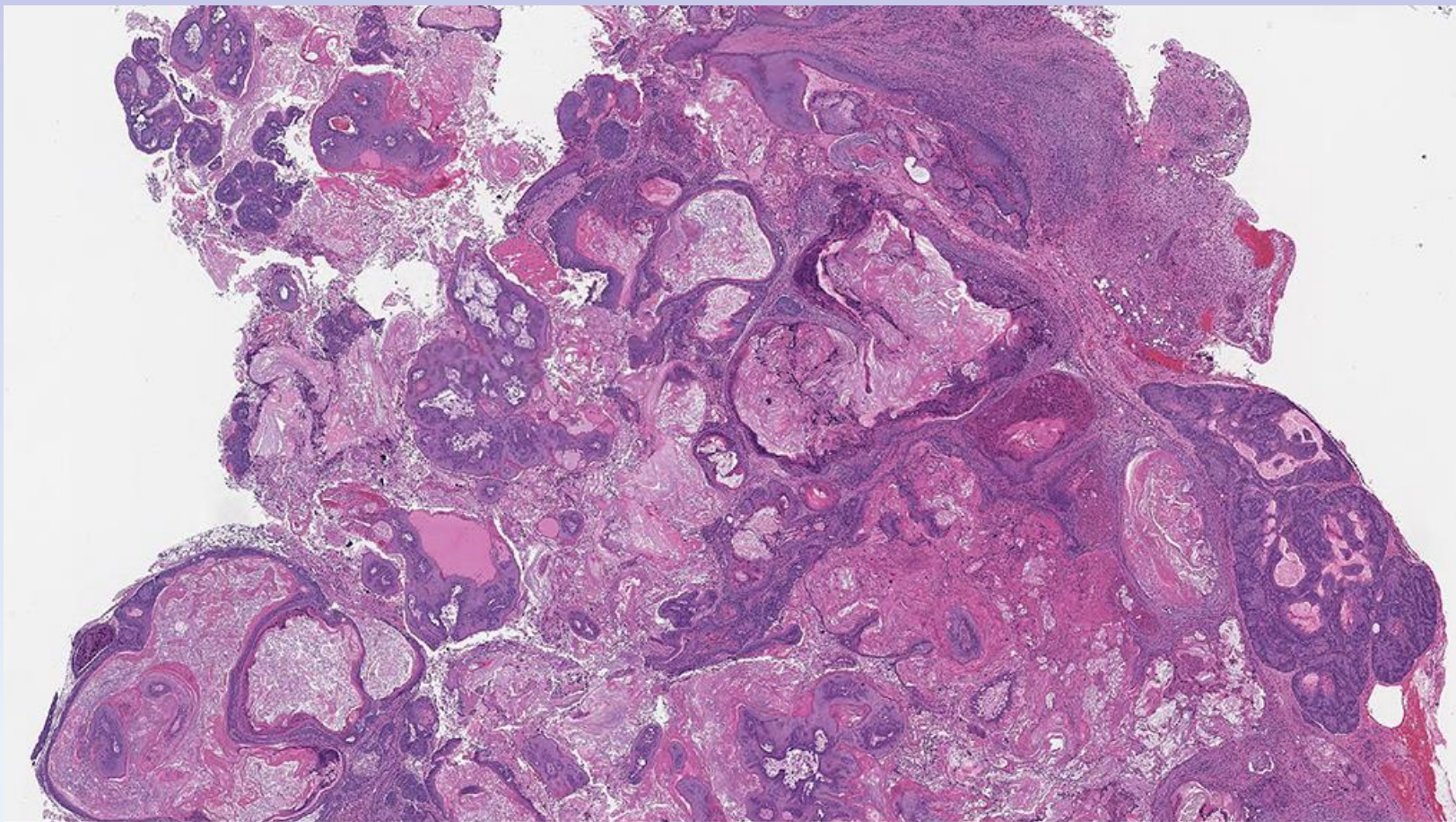
Кератоакантома



Трихофолликулома



Опухоли железы Зимбала

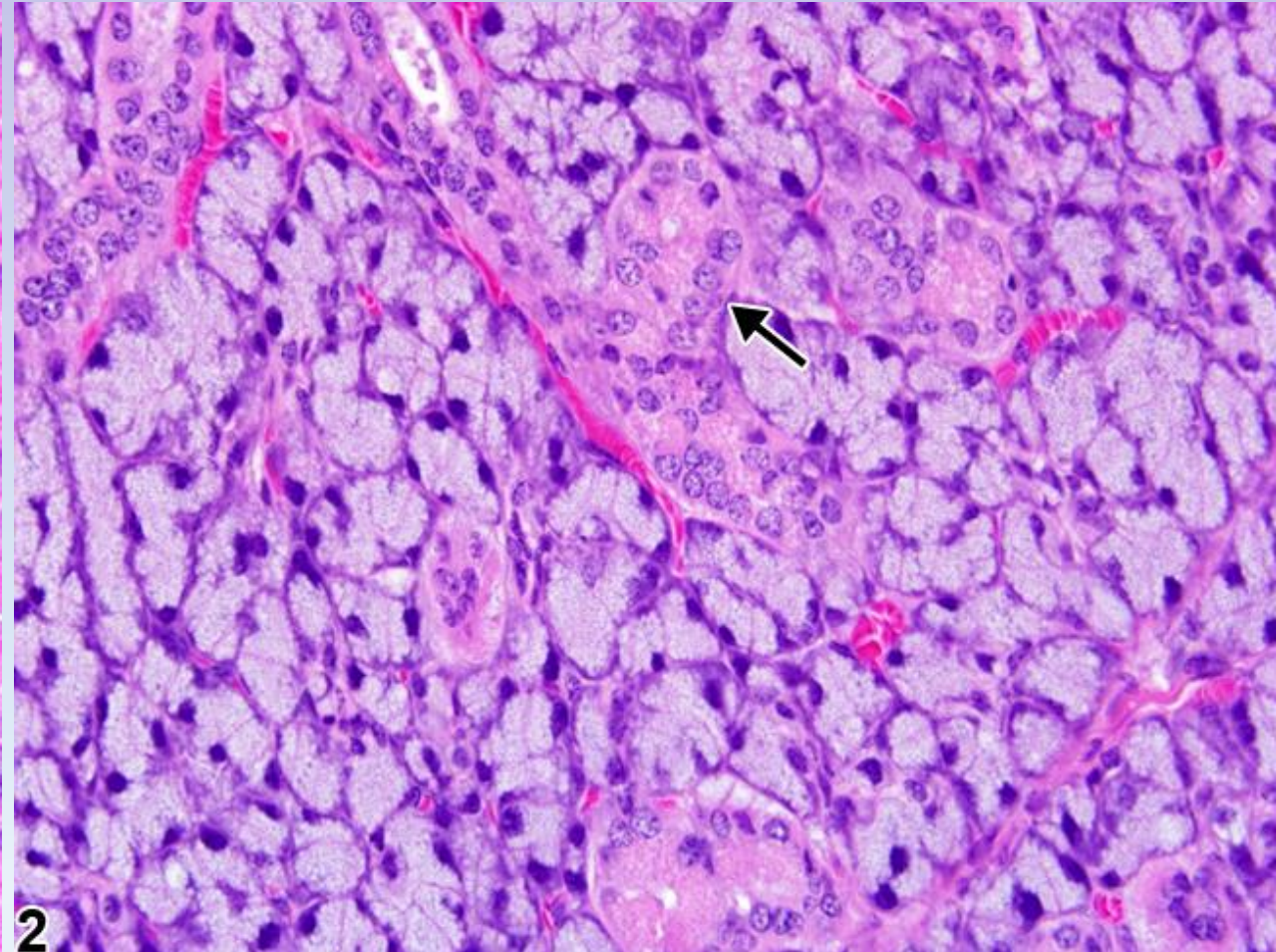
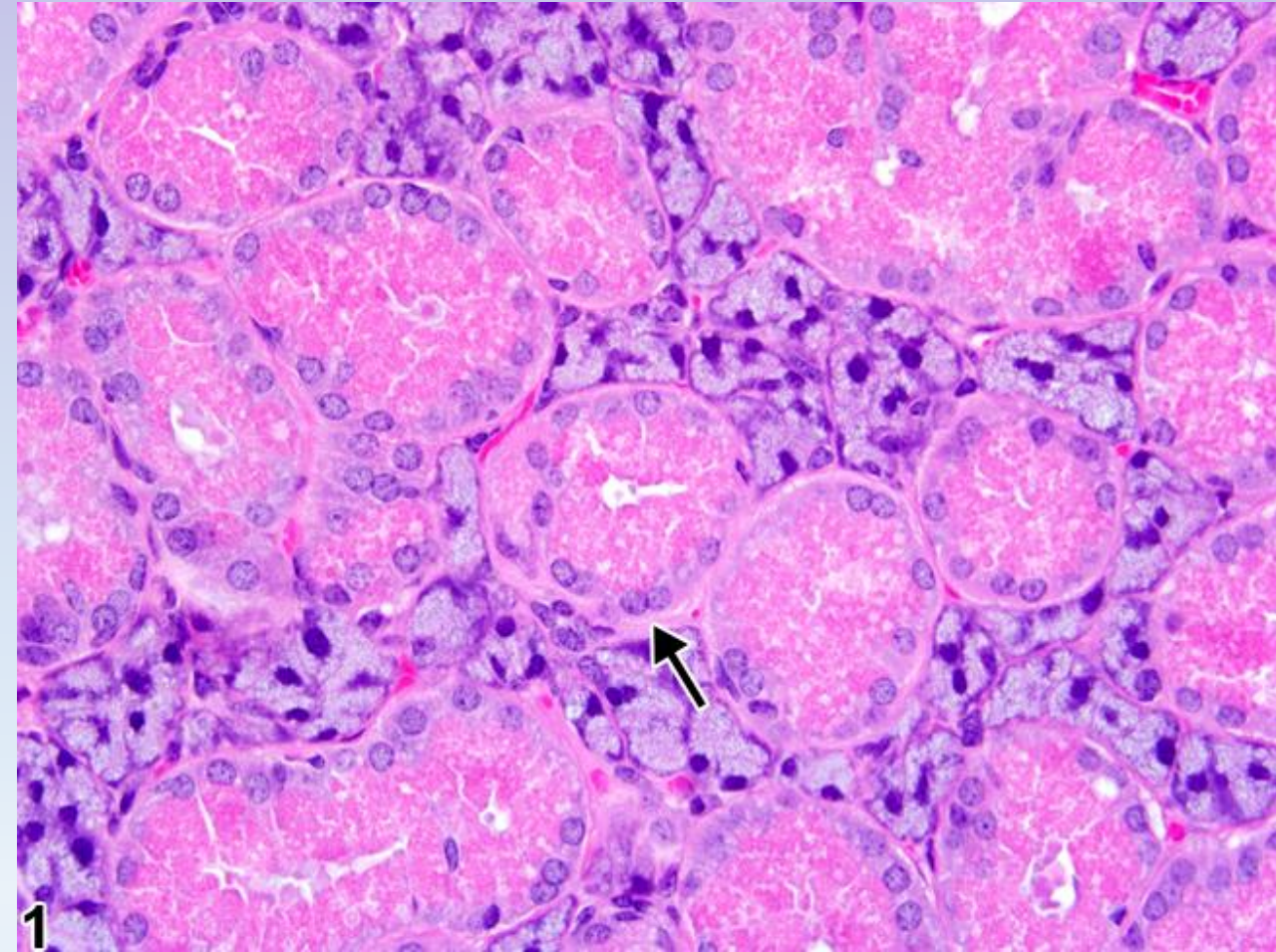


Пищеварительная система

Половой диморфизм подчелюстных слюнных желез

- Мыши
- Крысы

Подчелюстные слюнные железы грызунов (атлас)

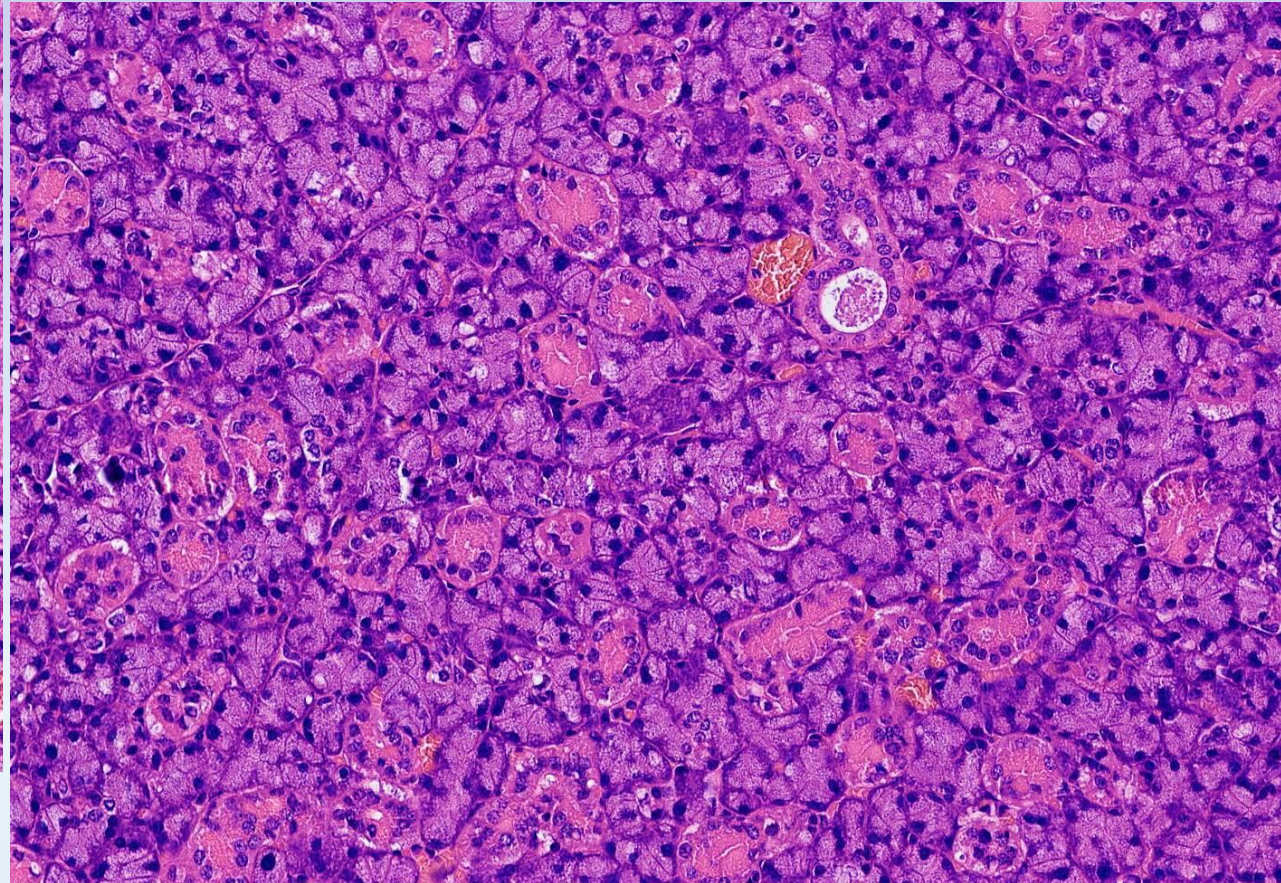


мальчик

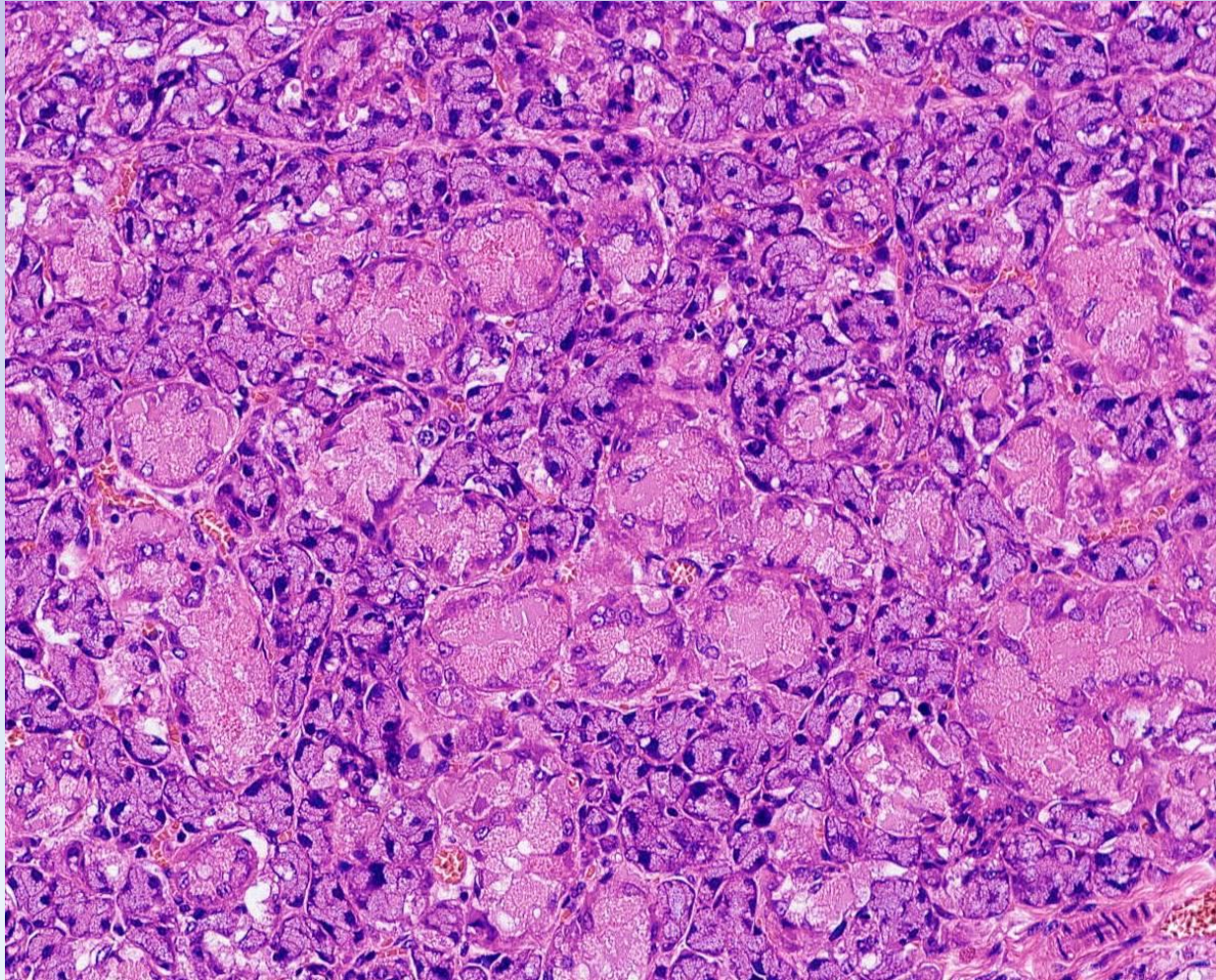
девочка

Подчелюстные слюнные железы мыши

девочка

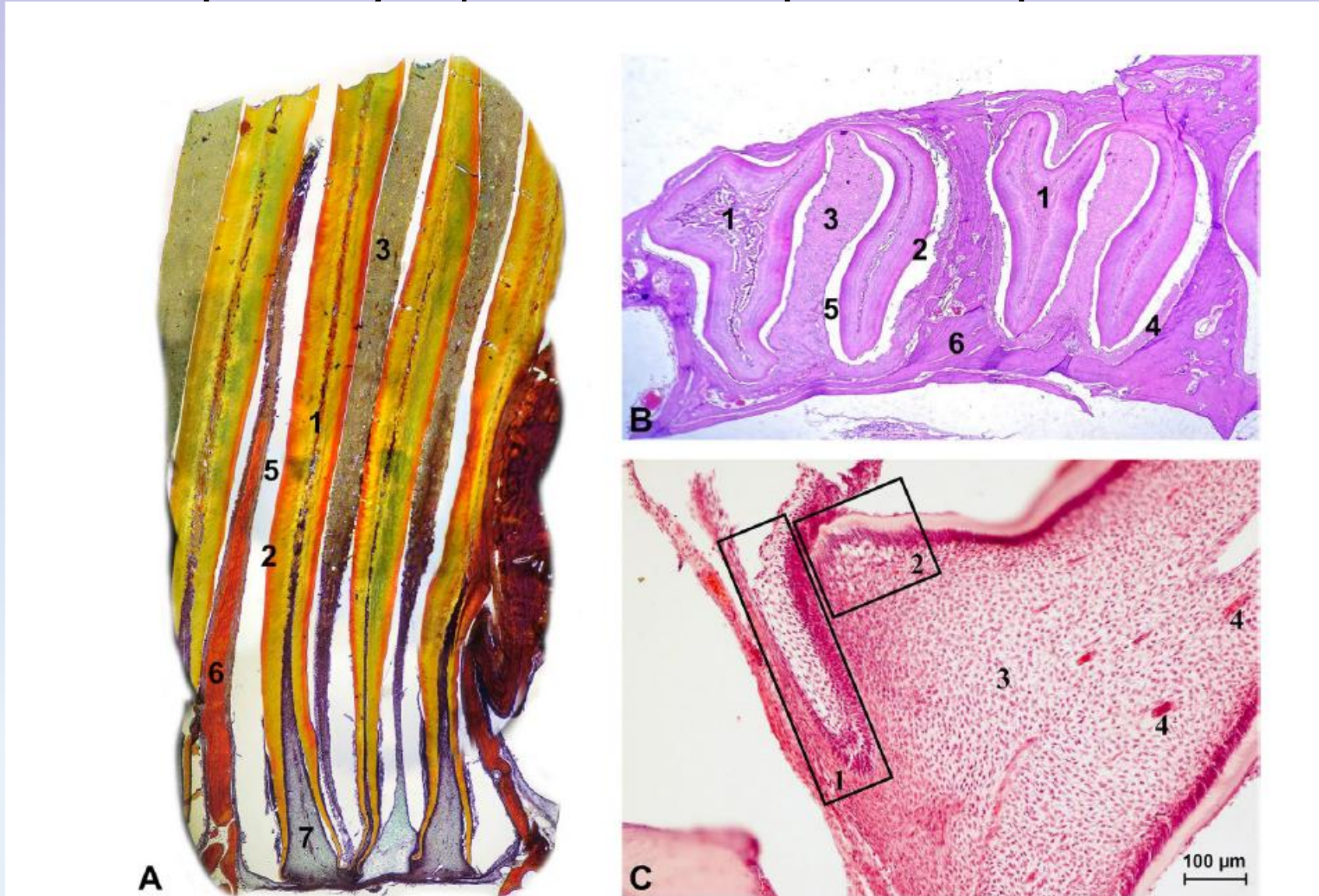


мальчик

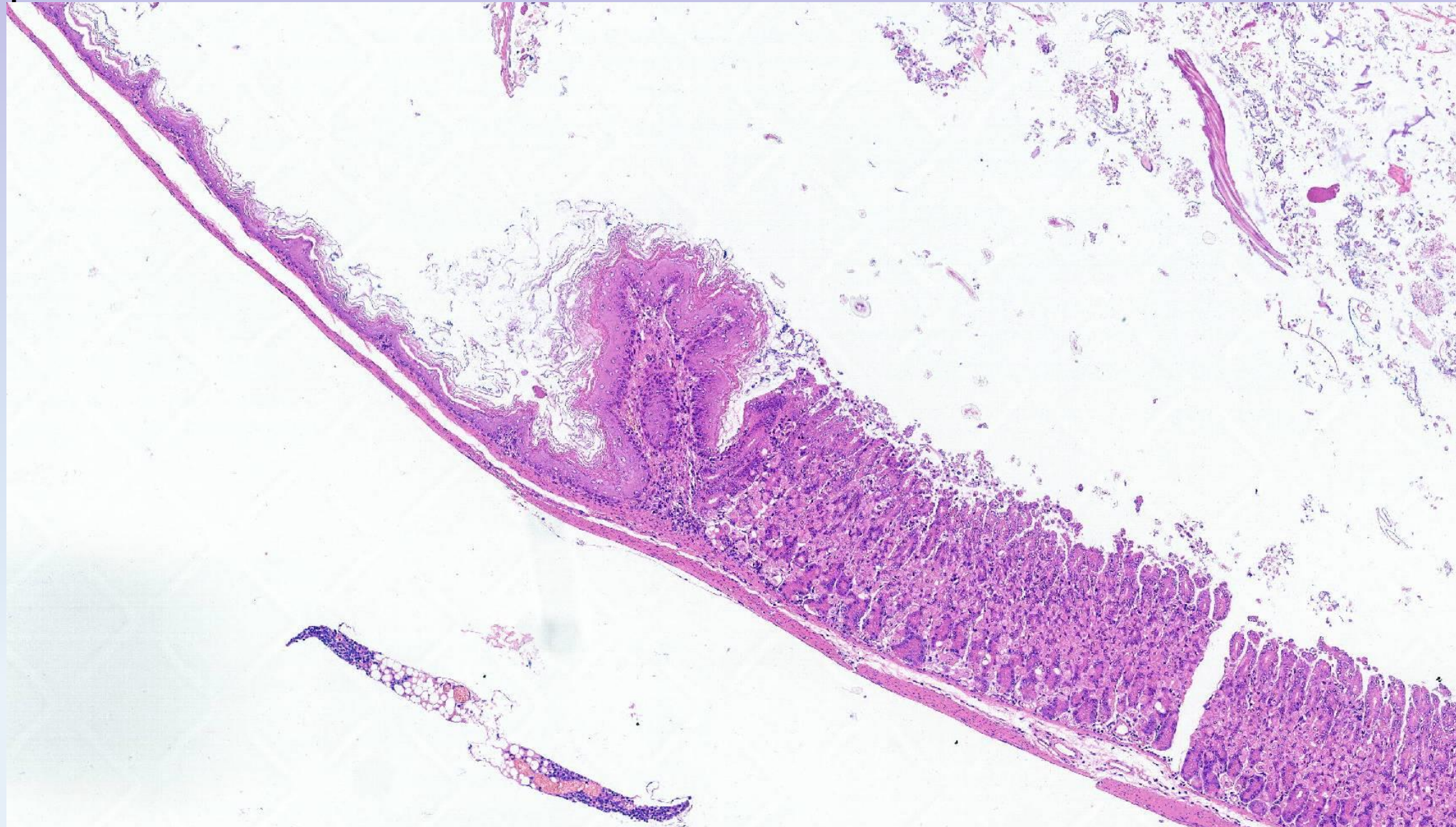


- Мыши, крысы: постоянный рост резцов
- Морские свинки, шиншиллы: постоянный рост резцов и моляров

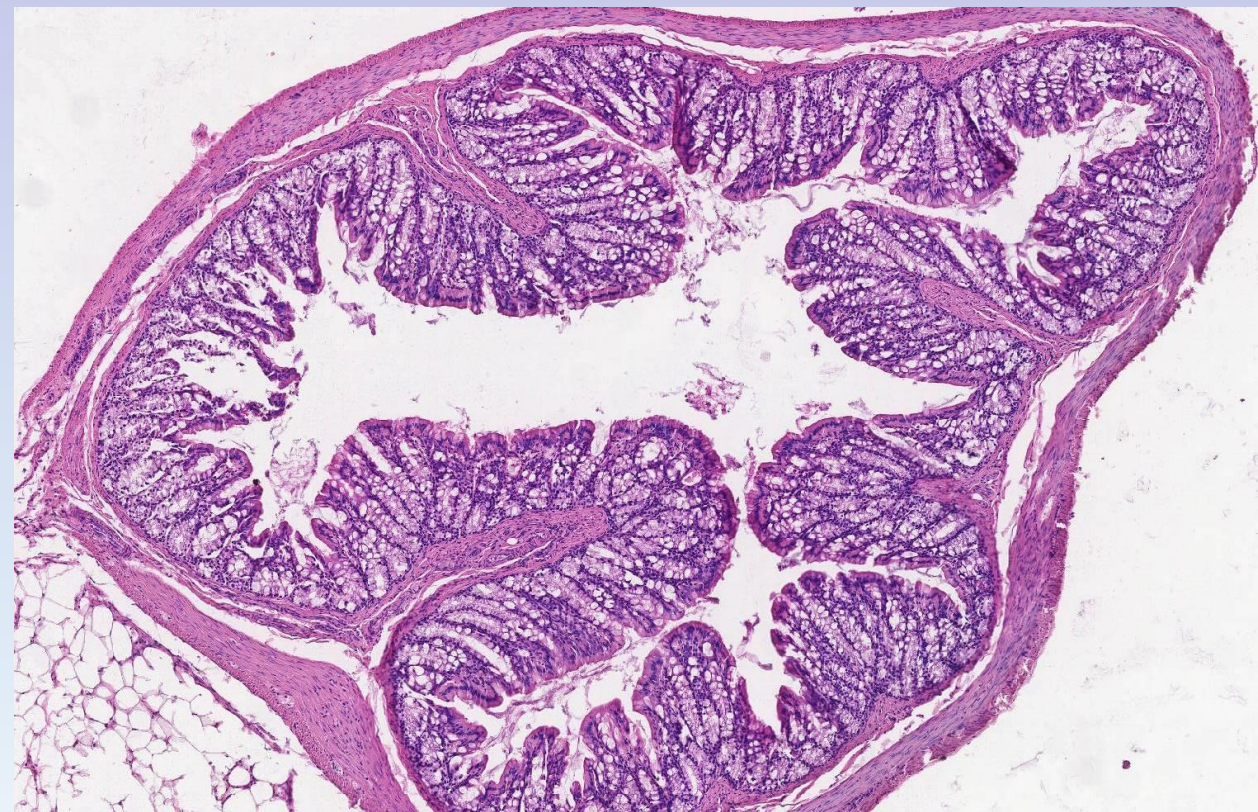
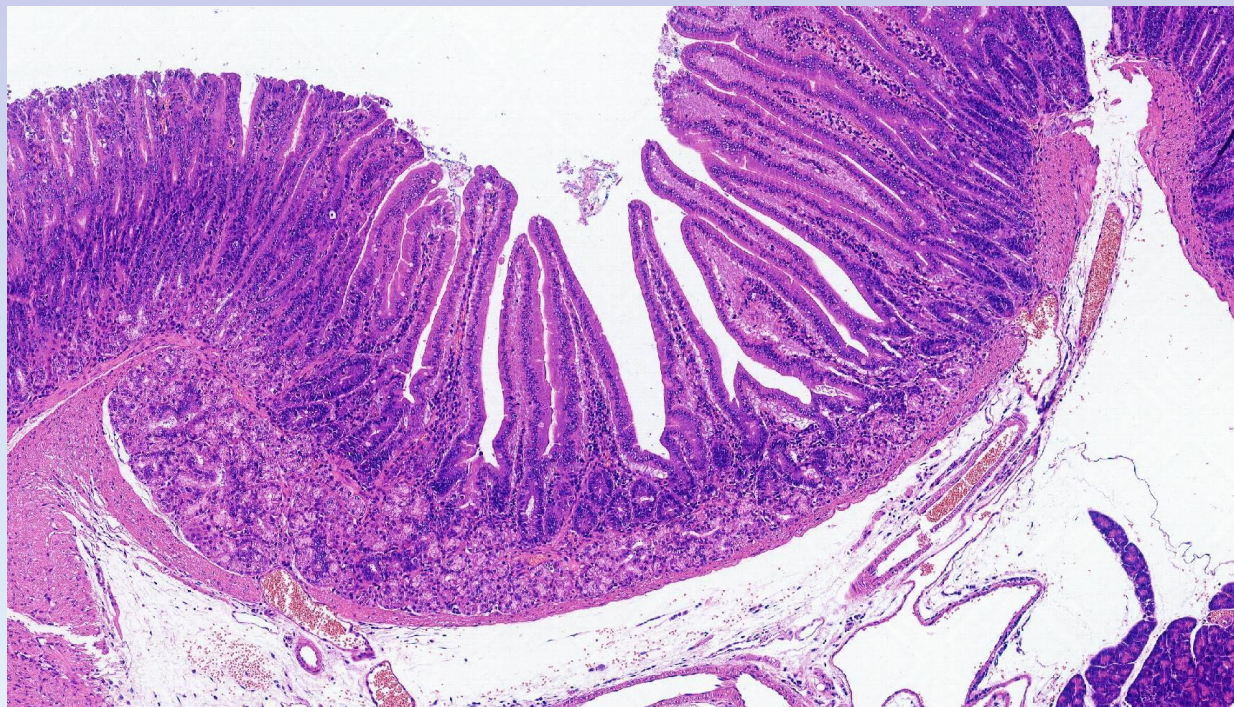
Постоянно растущие моляры морских свинок



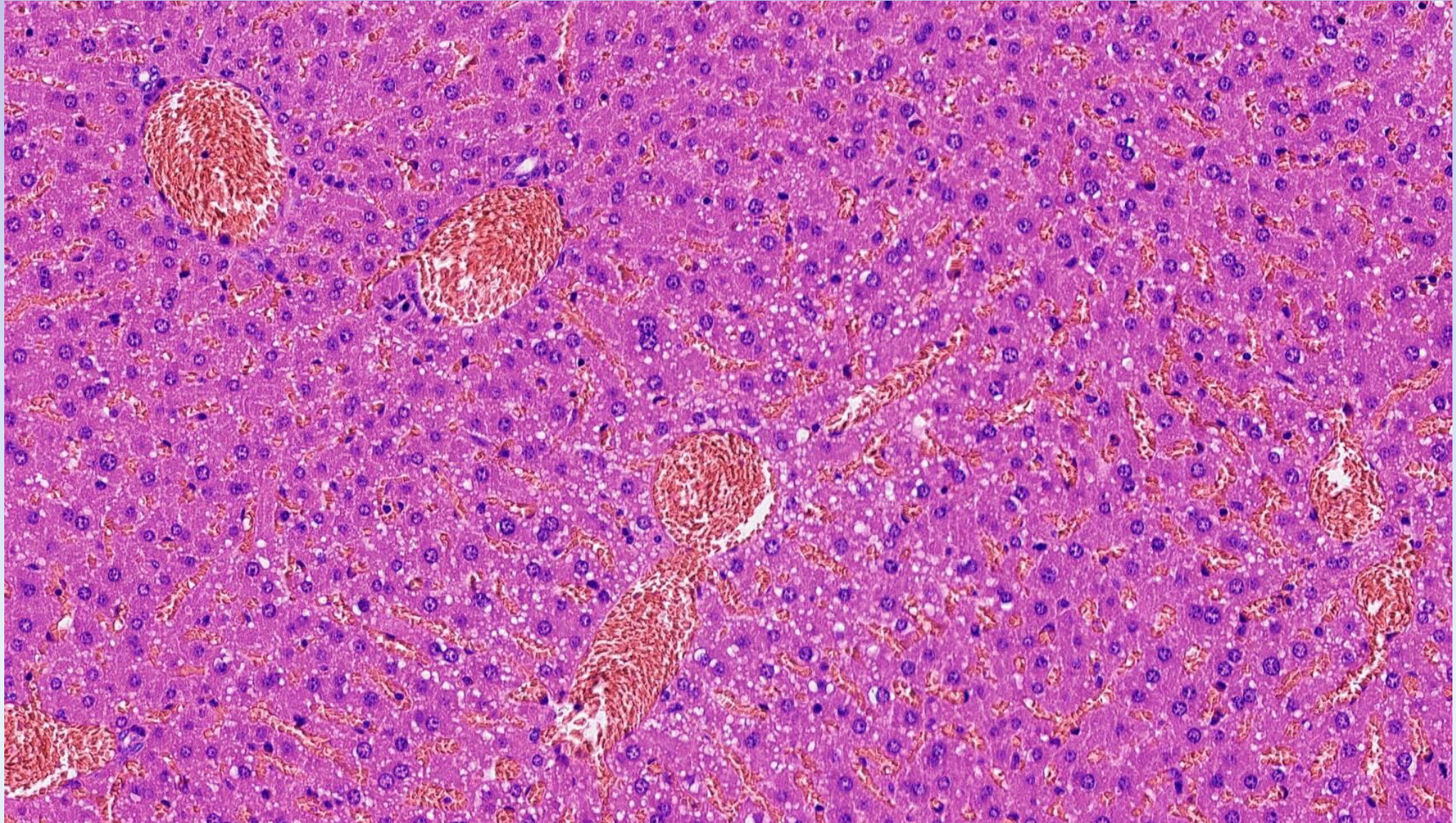
Желудок



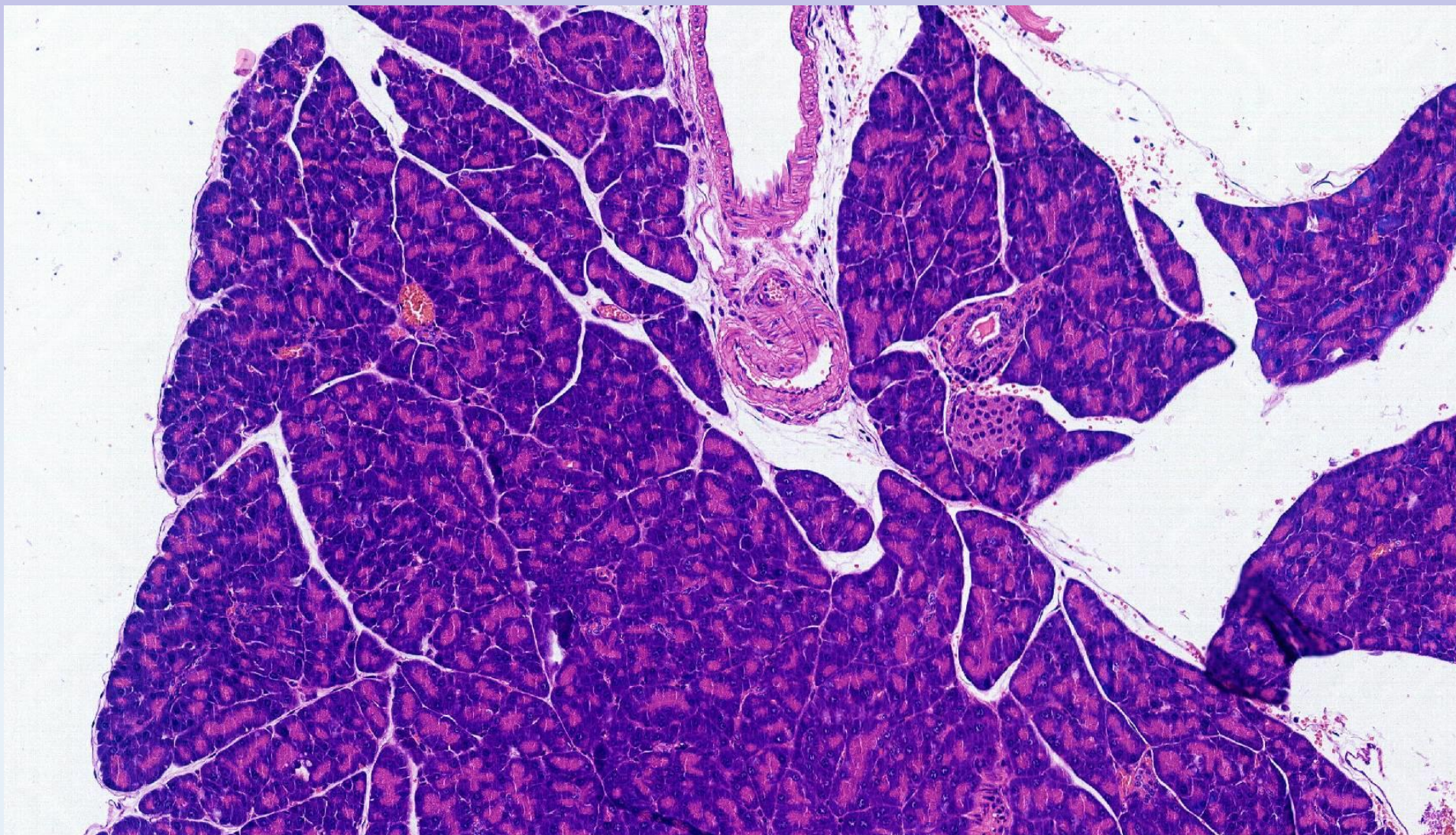
Тонкий и толстый кишечник



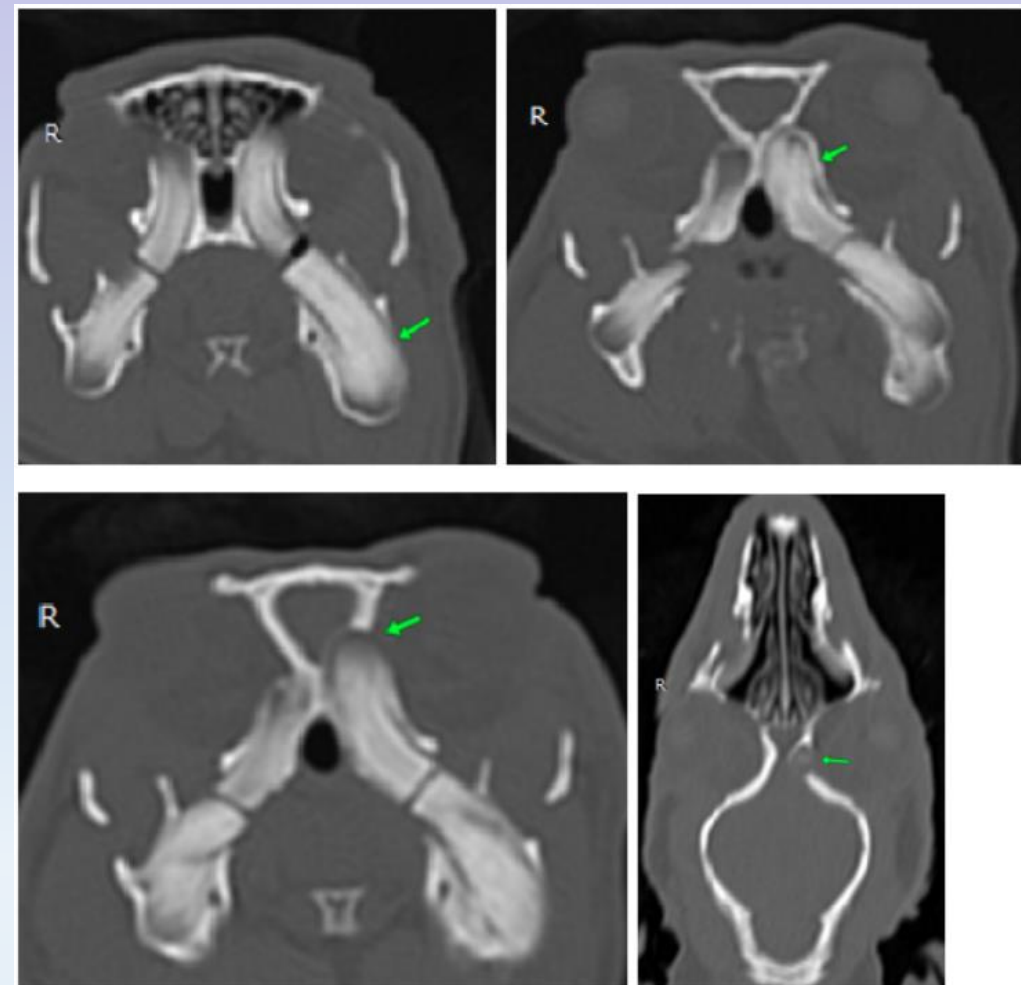
Печень



Поджелудочная железа

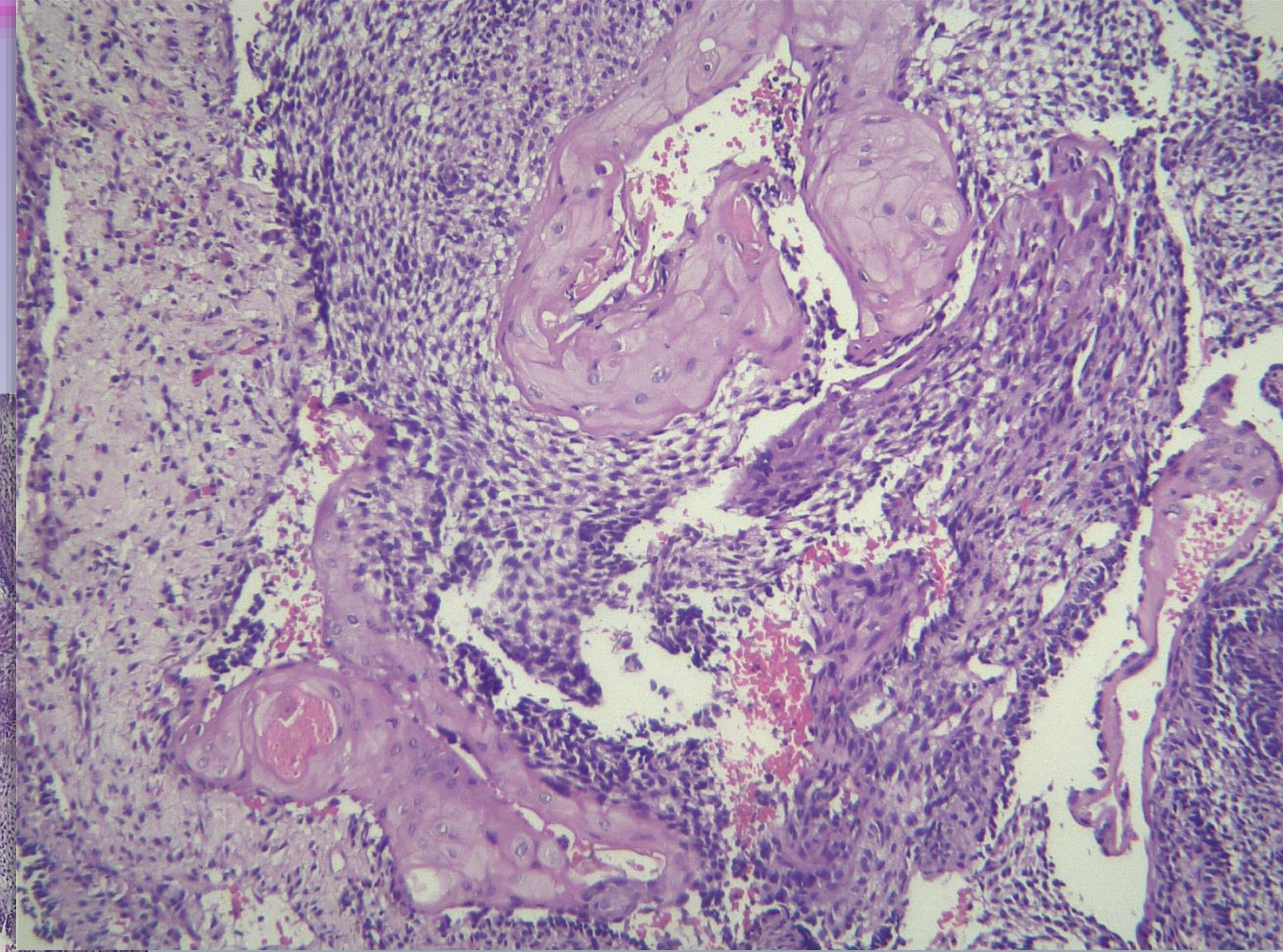
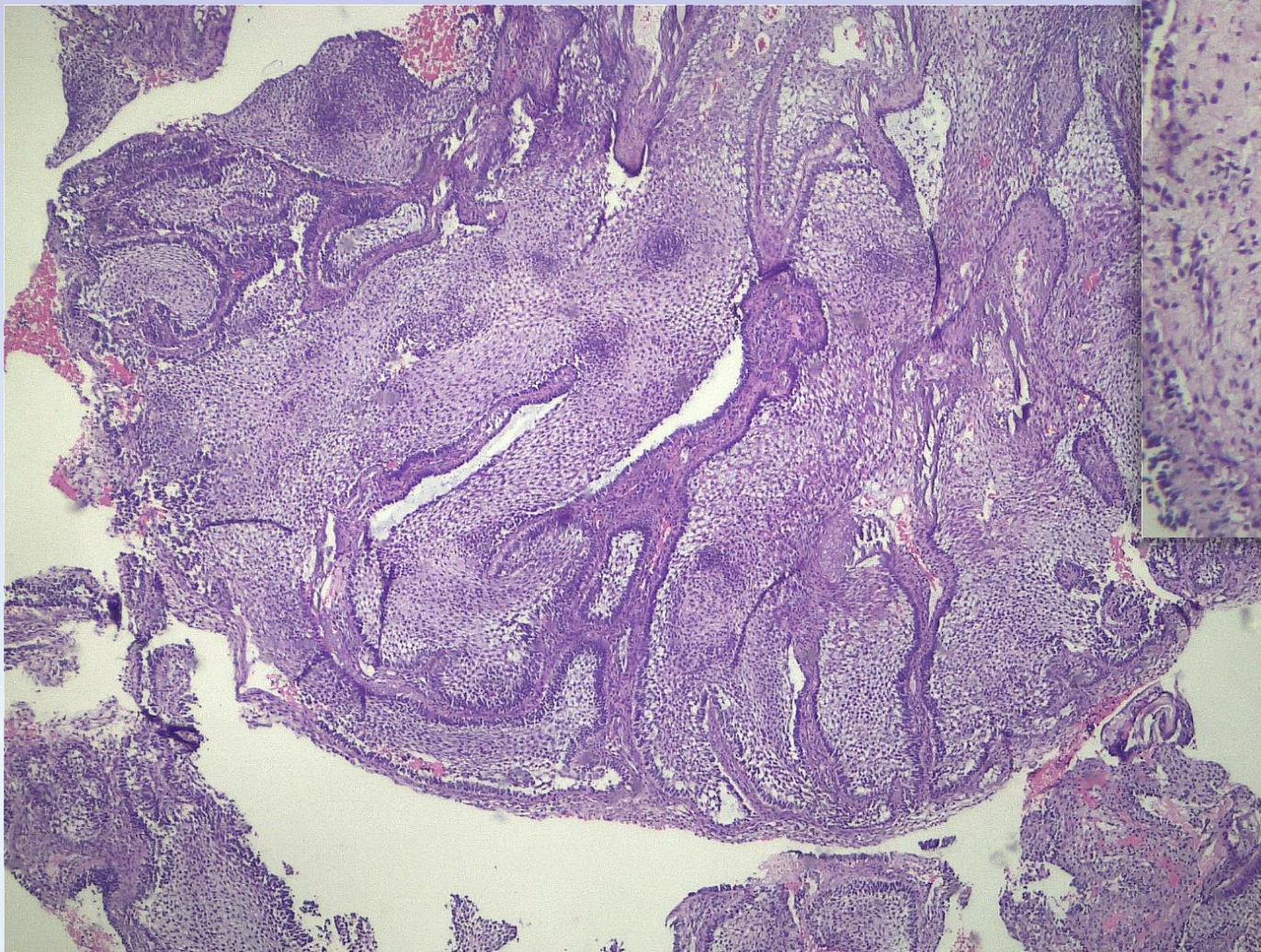


Дентальная болезнь

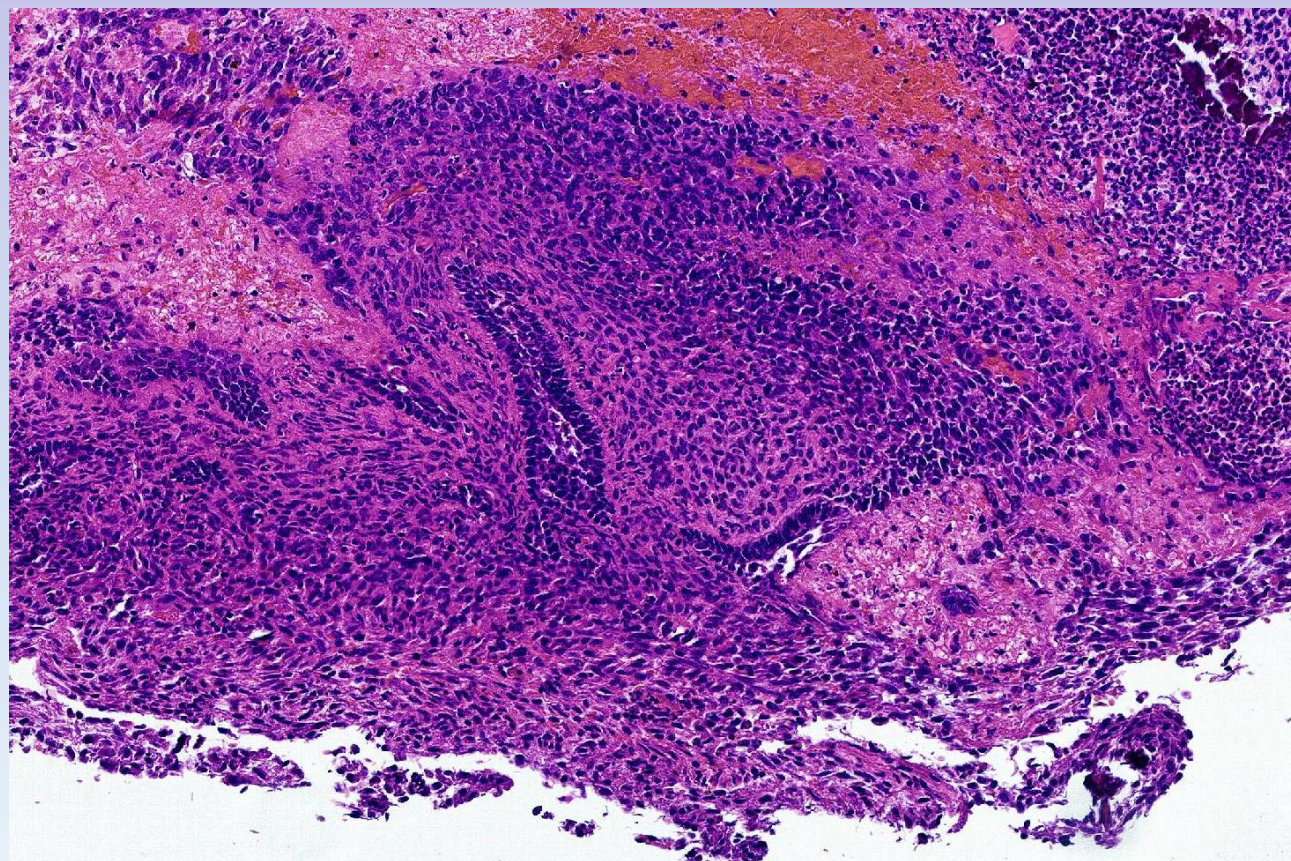
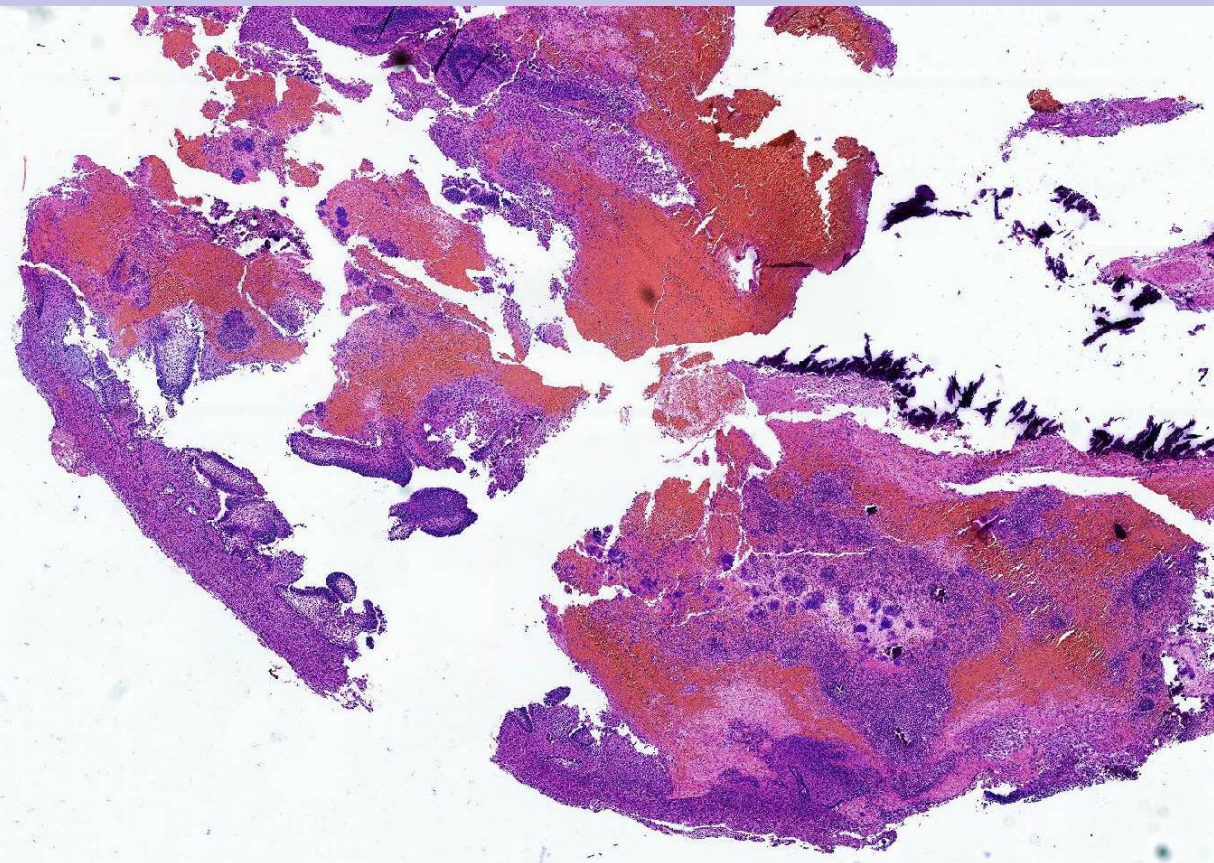




Амелобластома



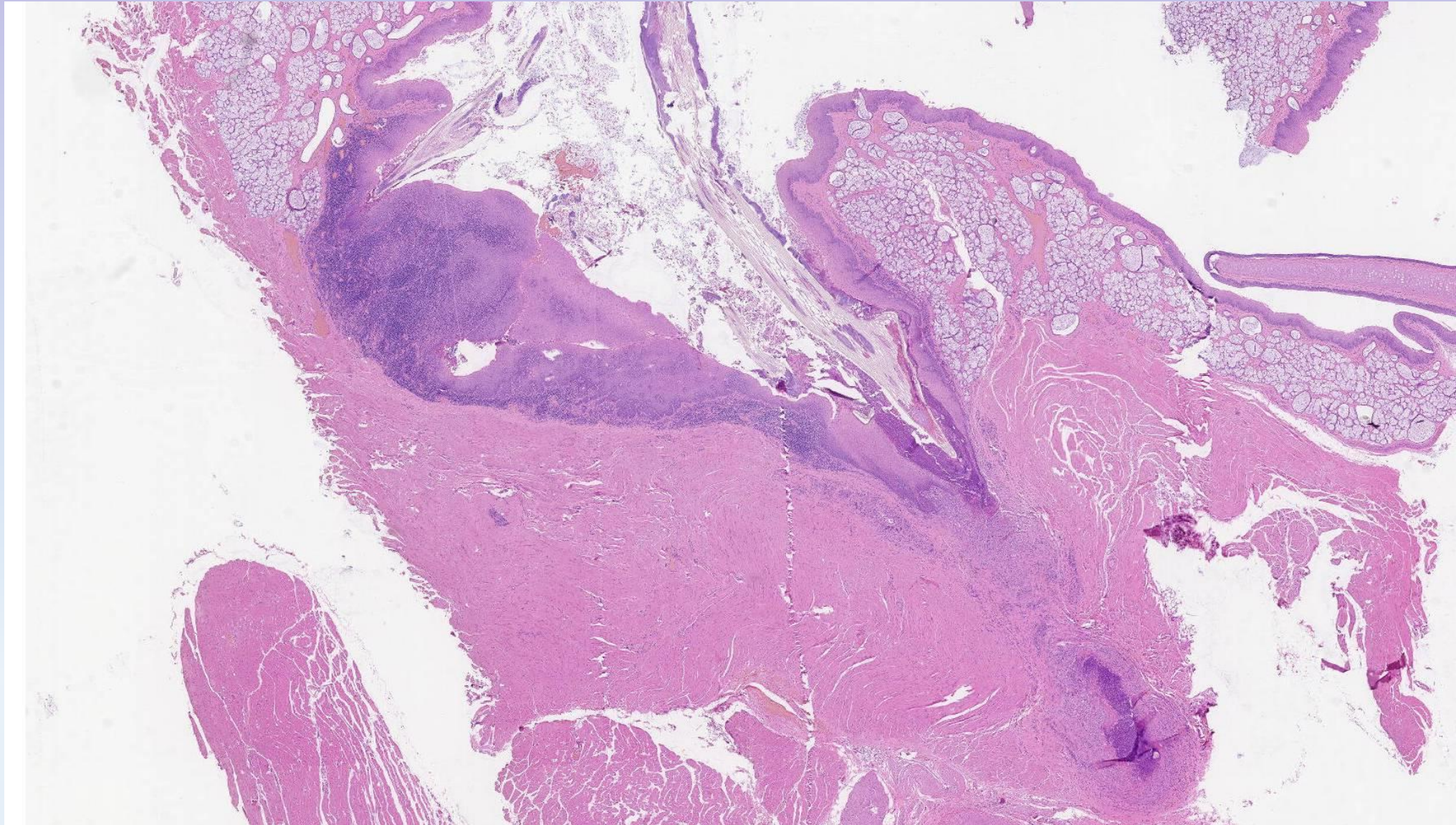
Одонтома



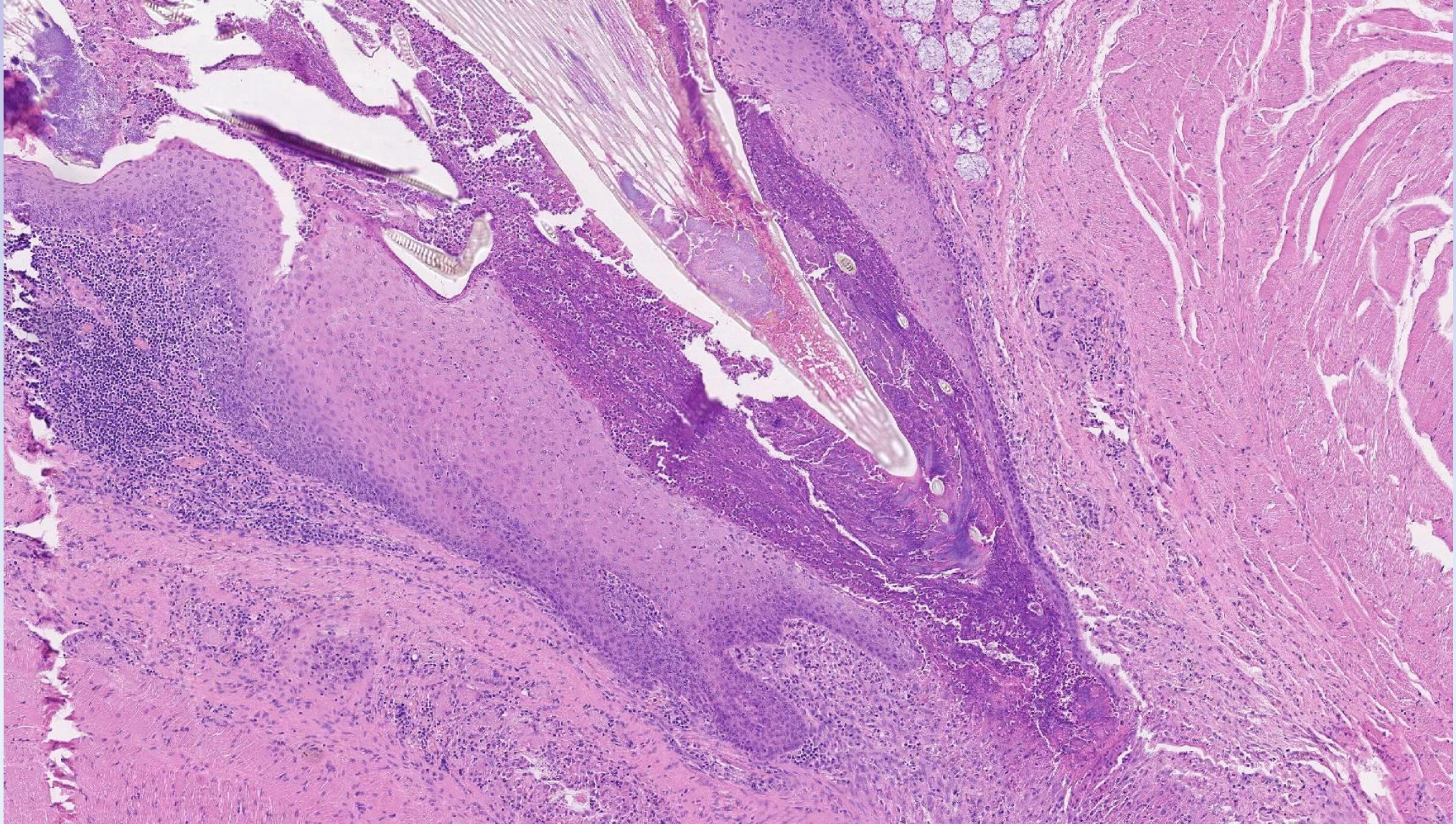
Инородные тела

- Слизистой оболочки ротовой полости, глотки, языка.
- Гипо/анорексия

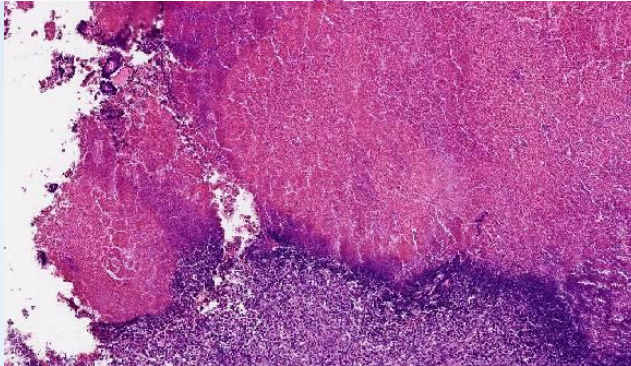
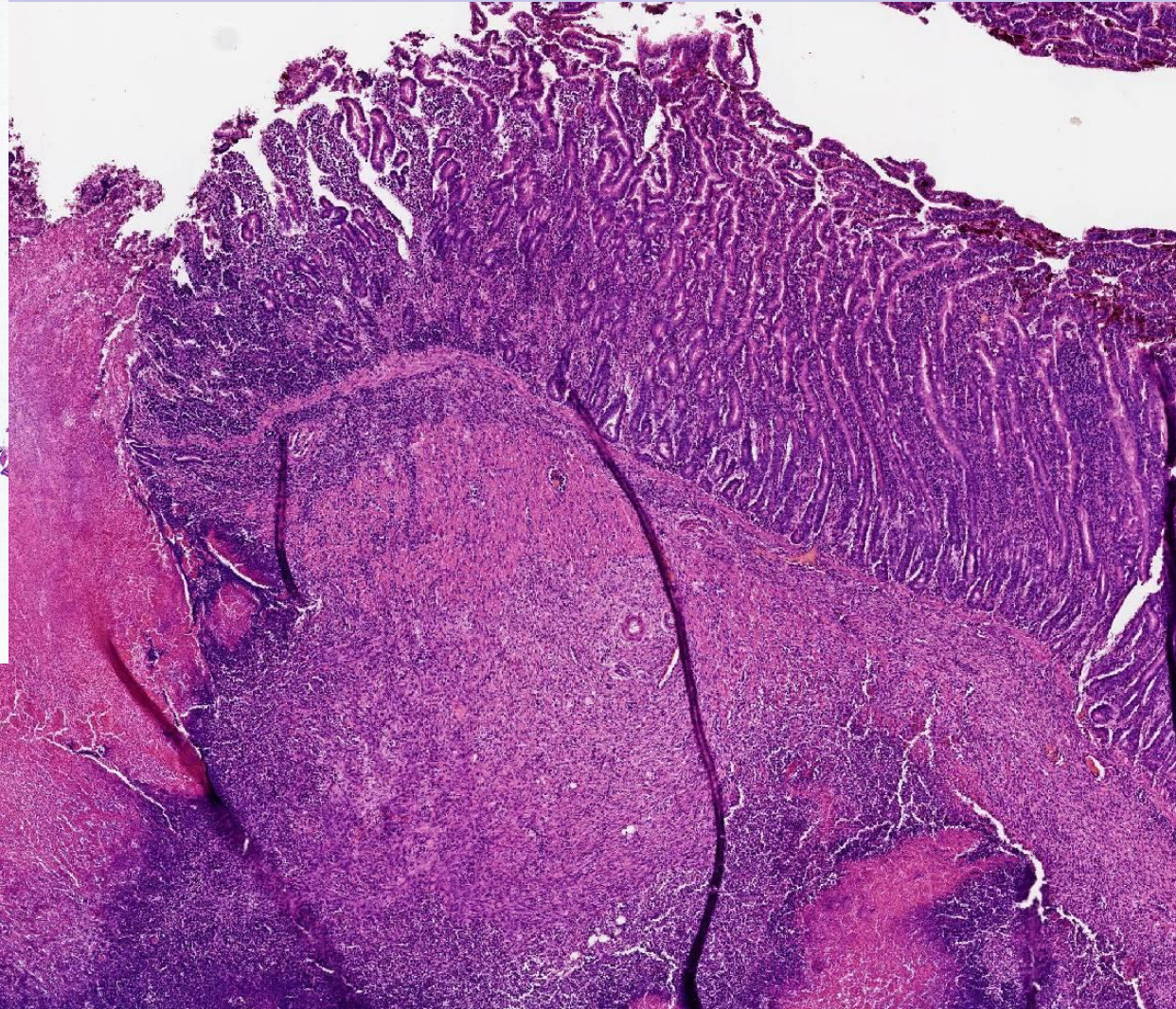
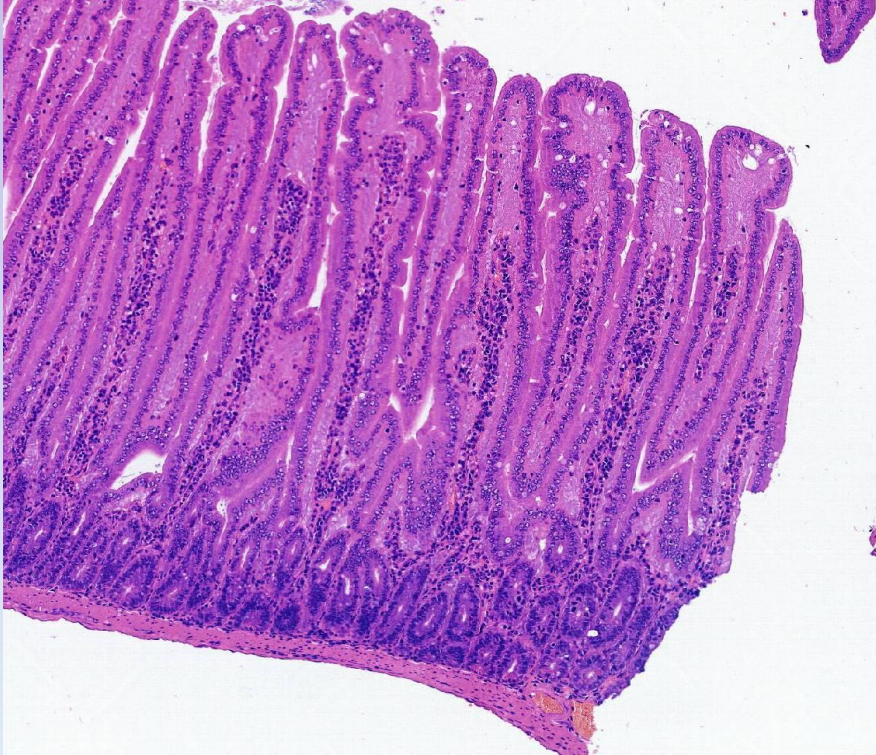
Инородные тела



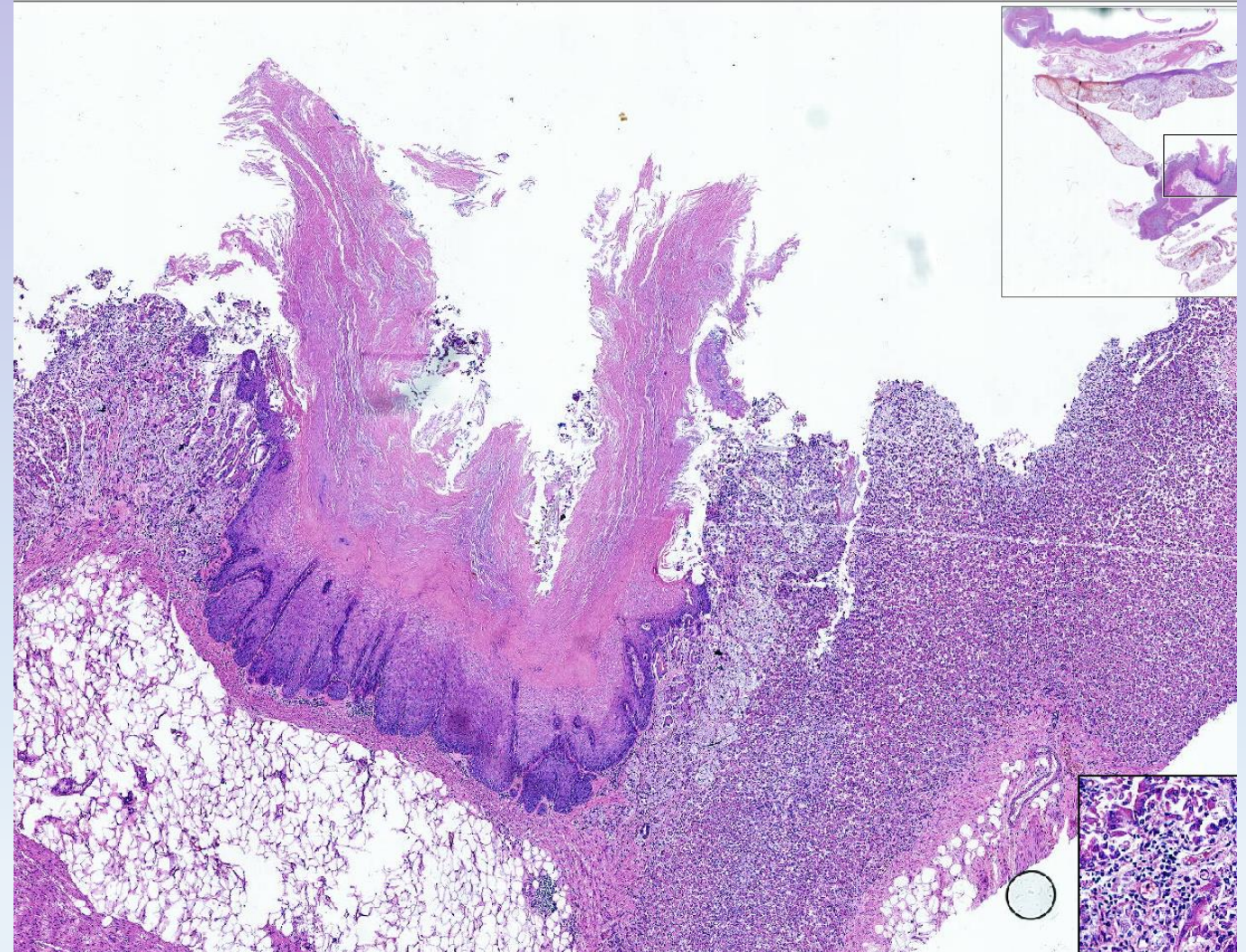
Инородные тела



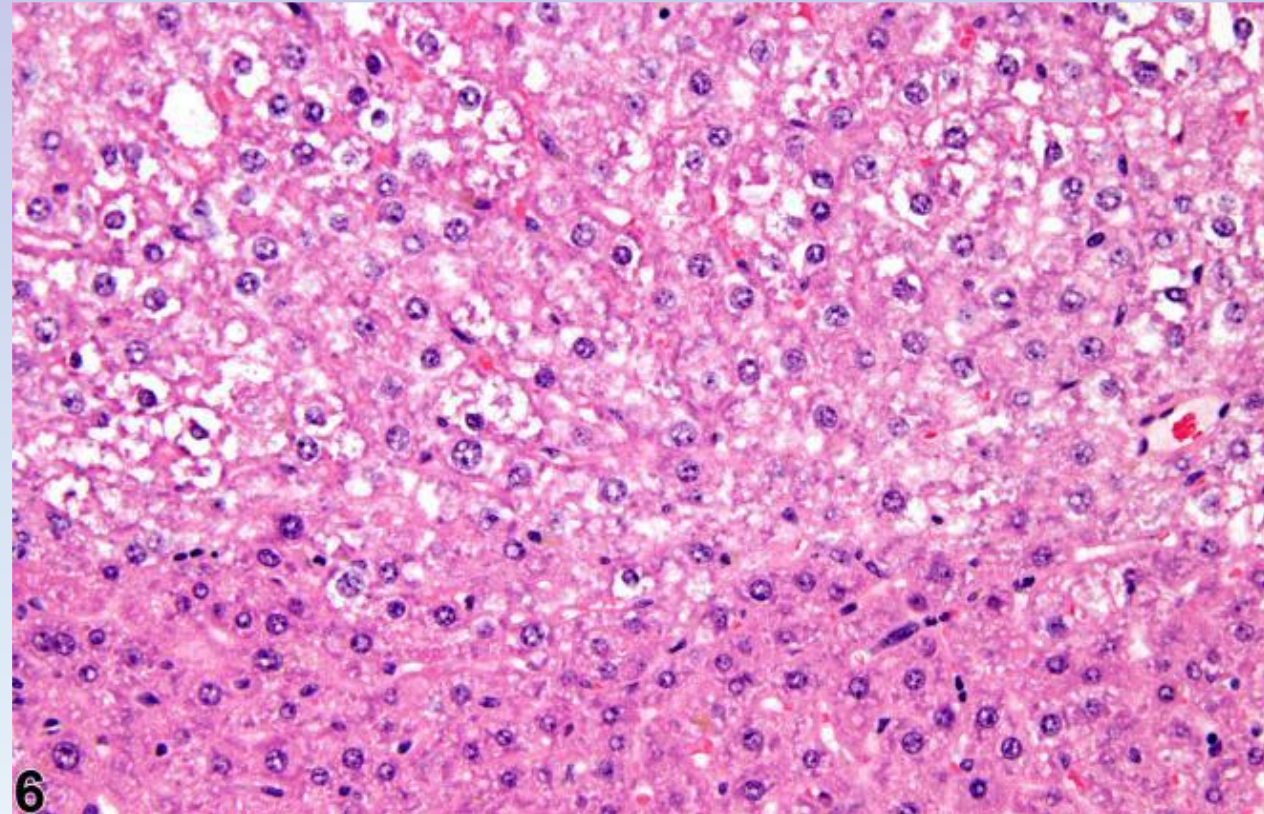
Язвы желудка, двенадцатиперстной кишки



Плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки желудка



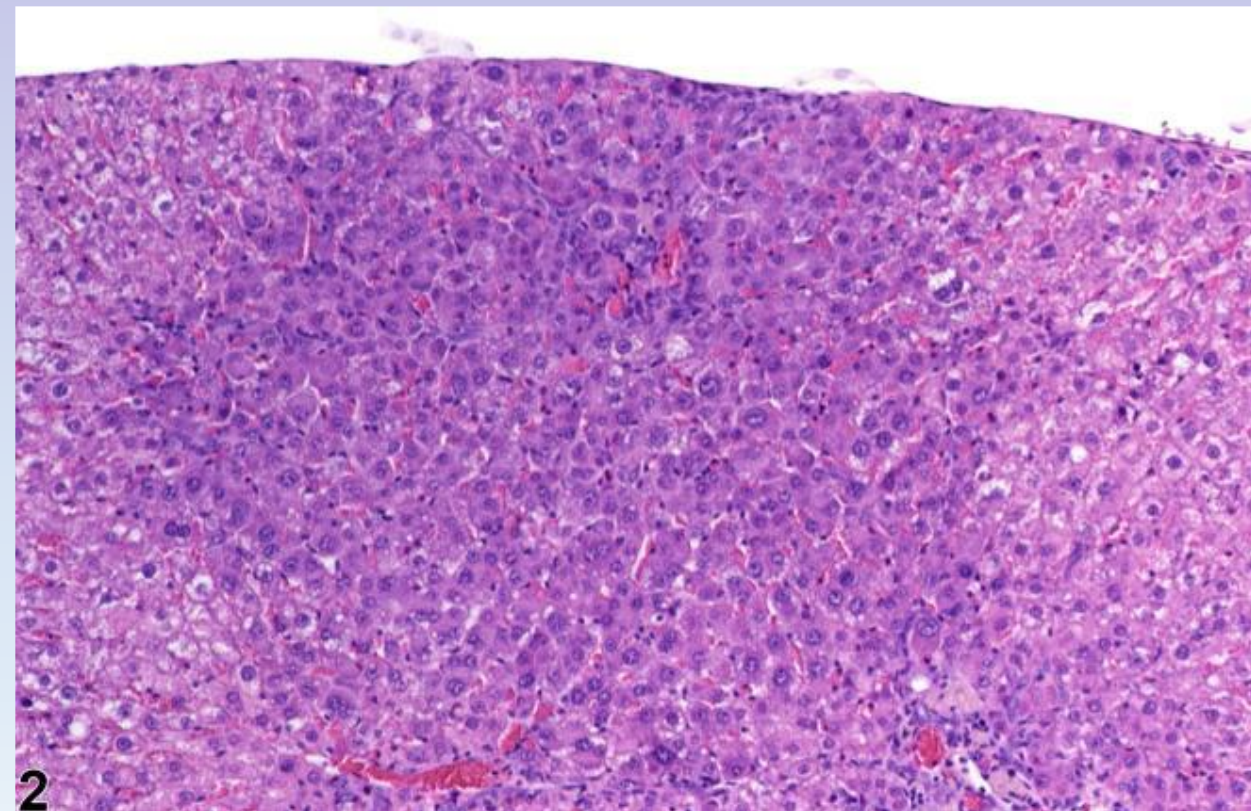
Печень, фокусы измененных клеток



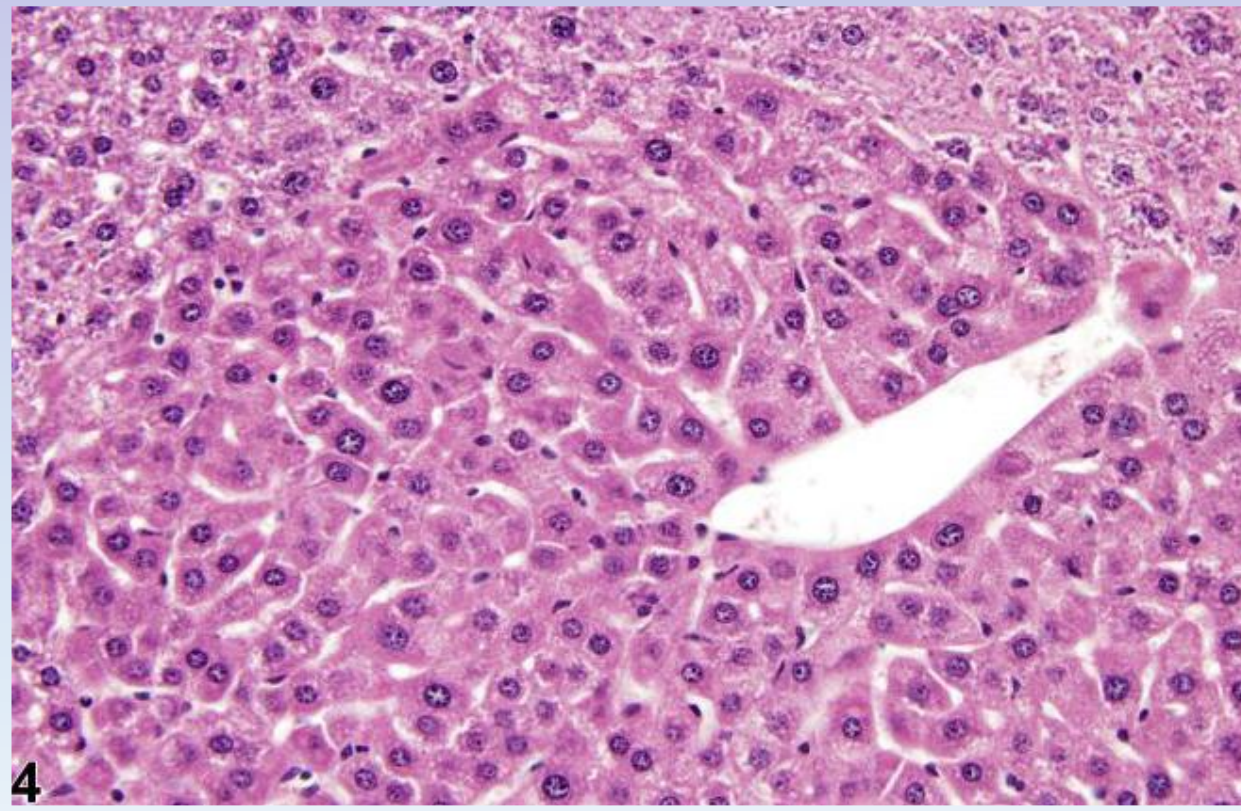
- спорадические или индуцированные
- до нескольких долек
- предположительно, предопухолевые поражения
- могут слабо сдавливать паренхиму
- в хронических исследованиях чаще
- делятся по виду цитоплазмы и тинкториальным свойствам

светлоклеточные

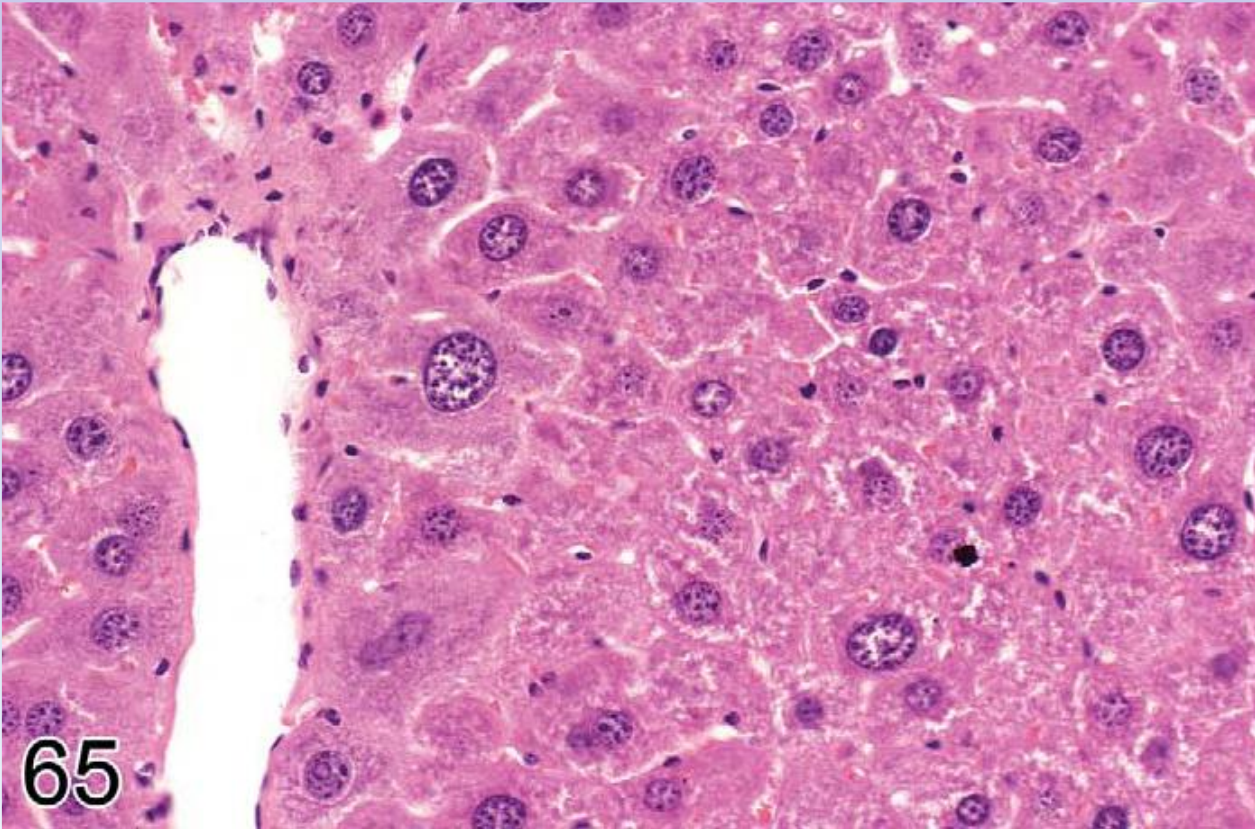
Печень, фокусы измененных клеток



базофильный

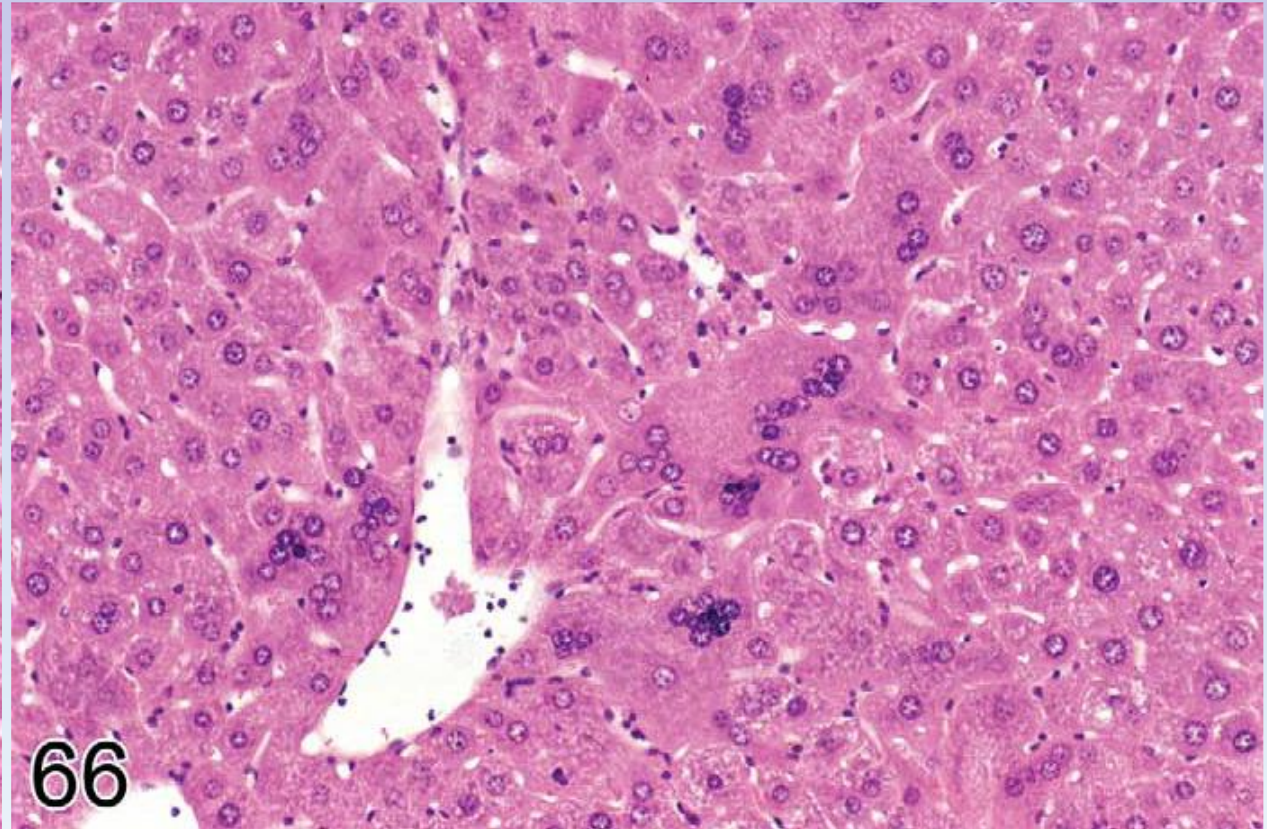


эозинофильный



65

кариомегалия

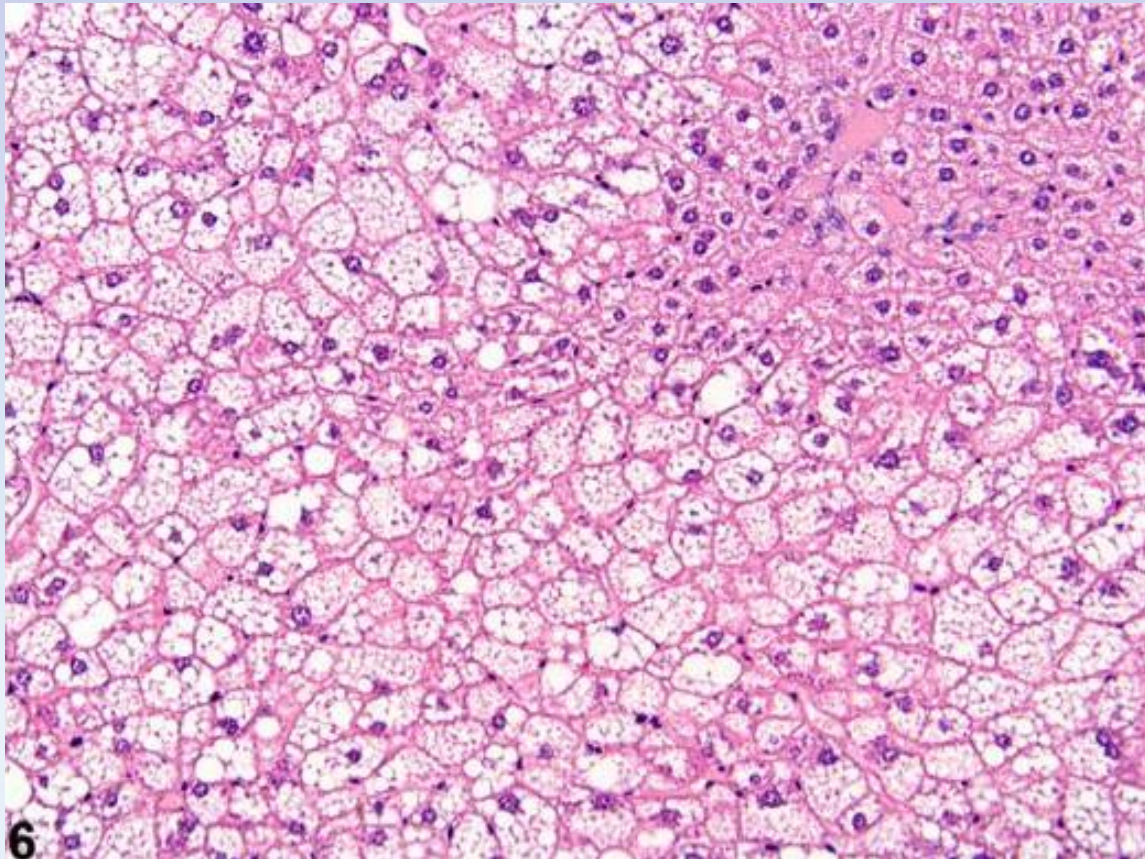


66

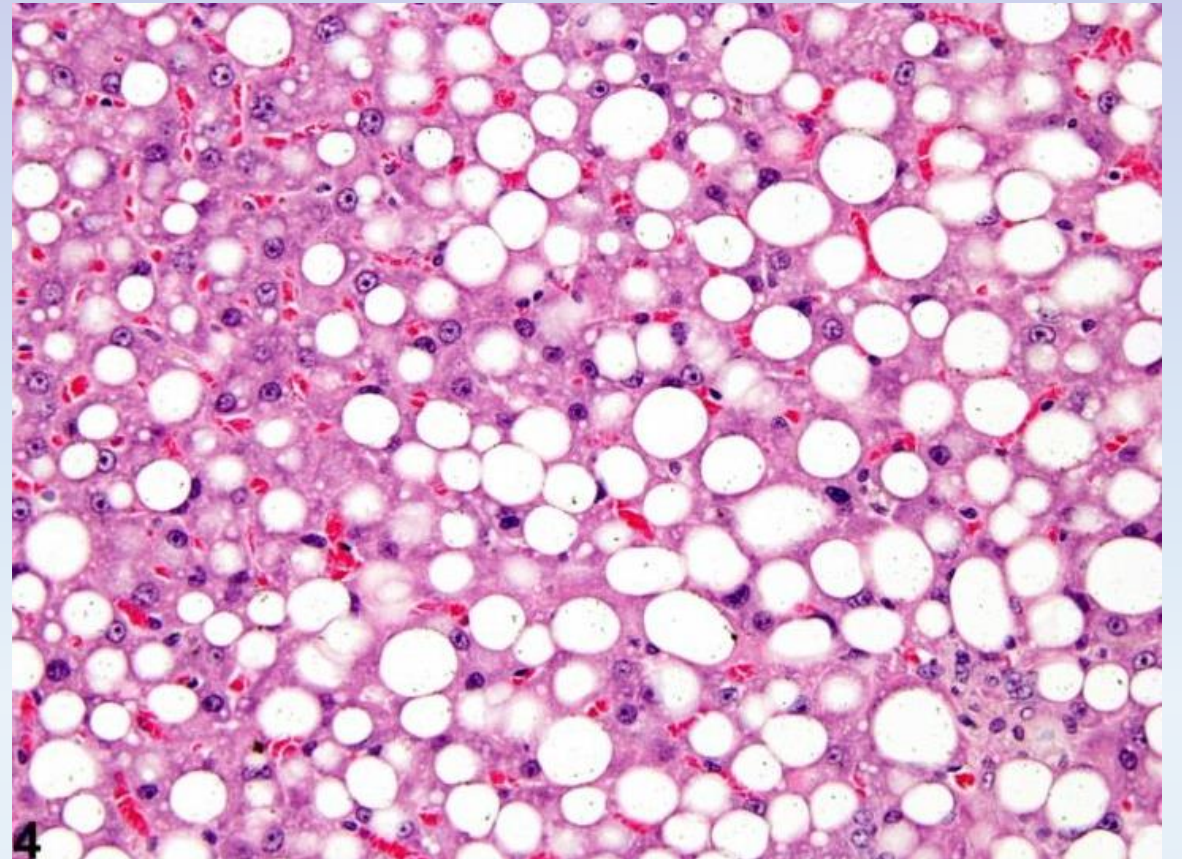
многоядерные клетки

Вакуолизация гепатоцитов – липидоз печени

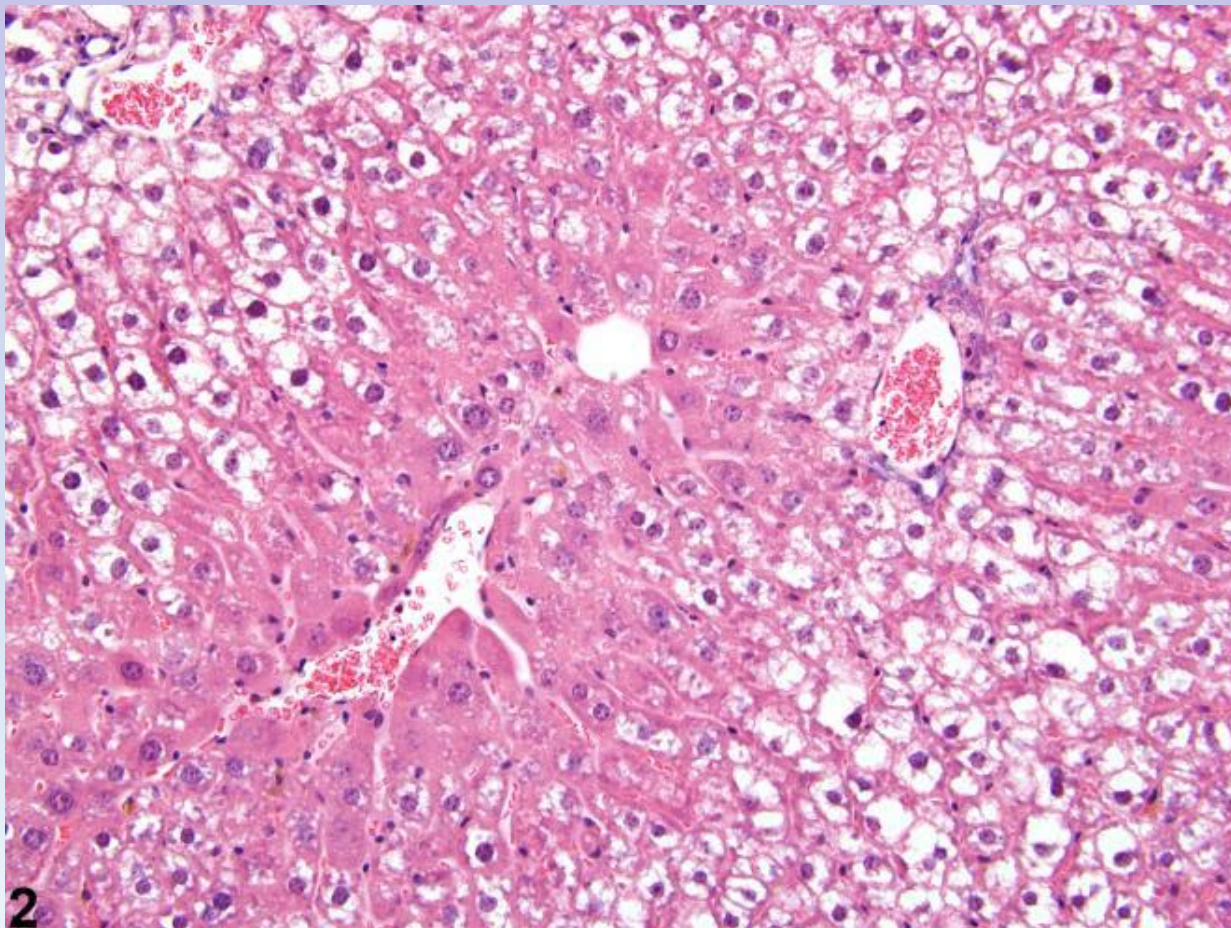
- Микровезикулярный



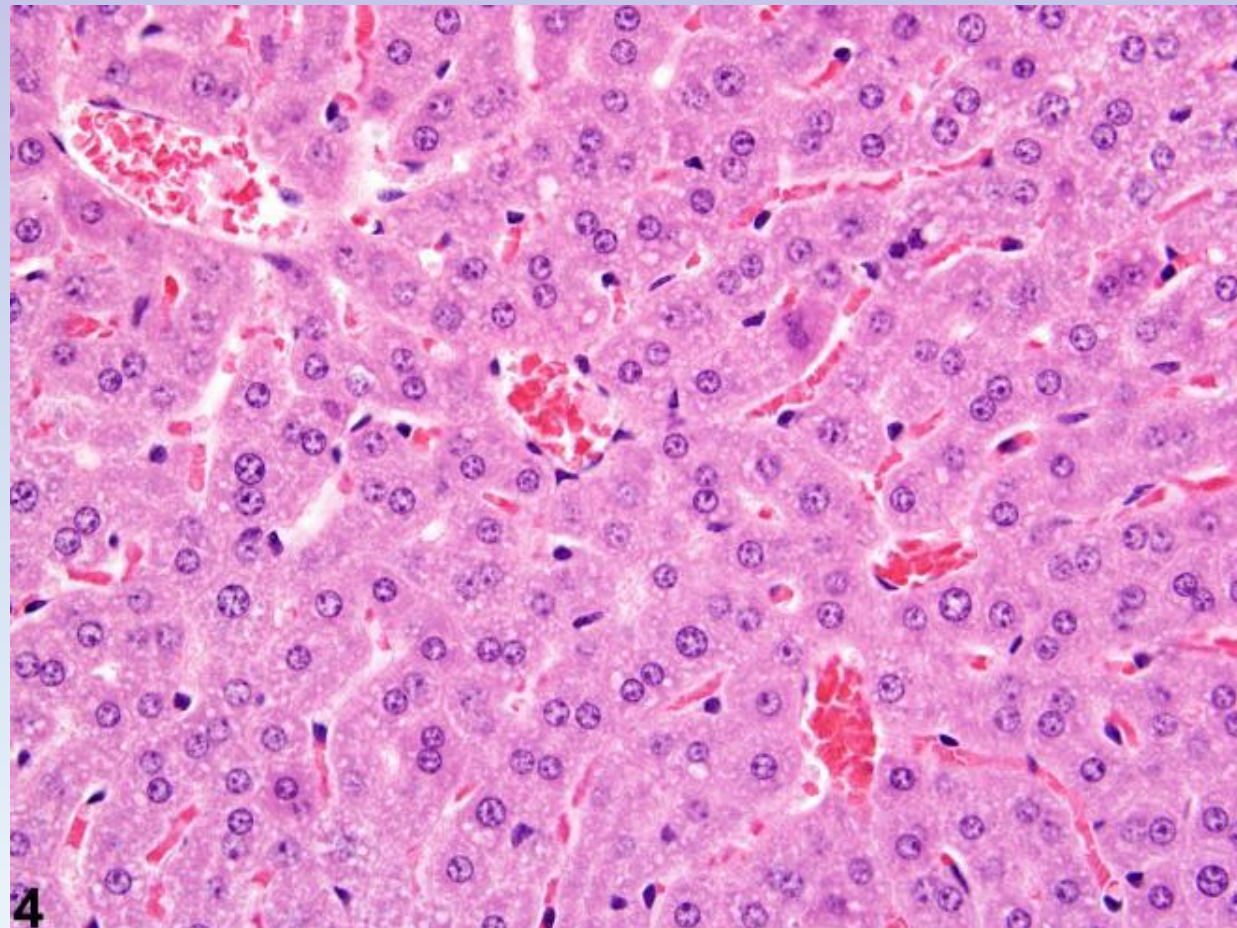
- Макровезикулярный



Вакуолизация гепатоцитов - гликоген

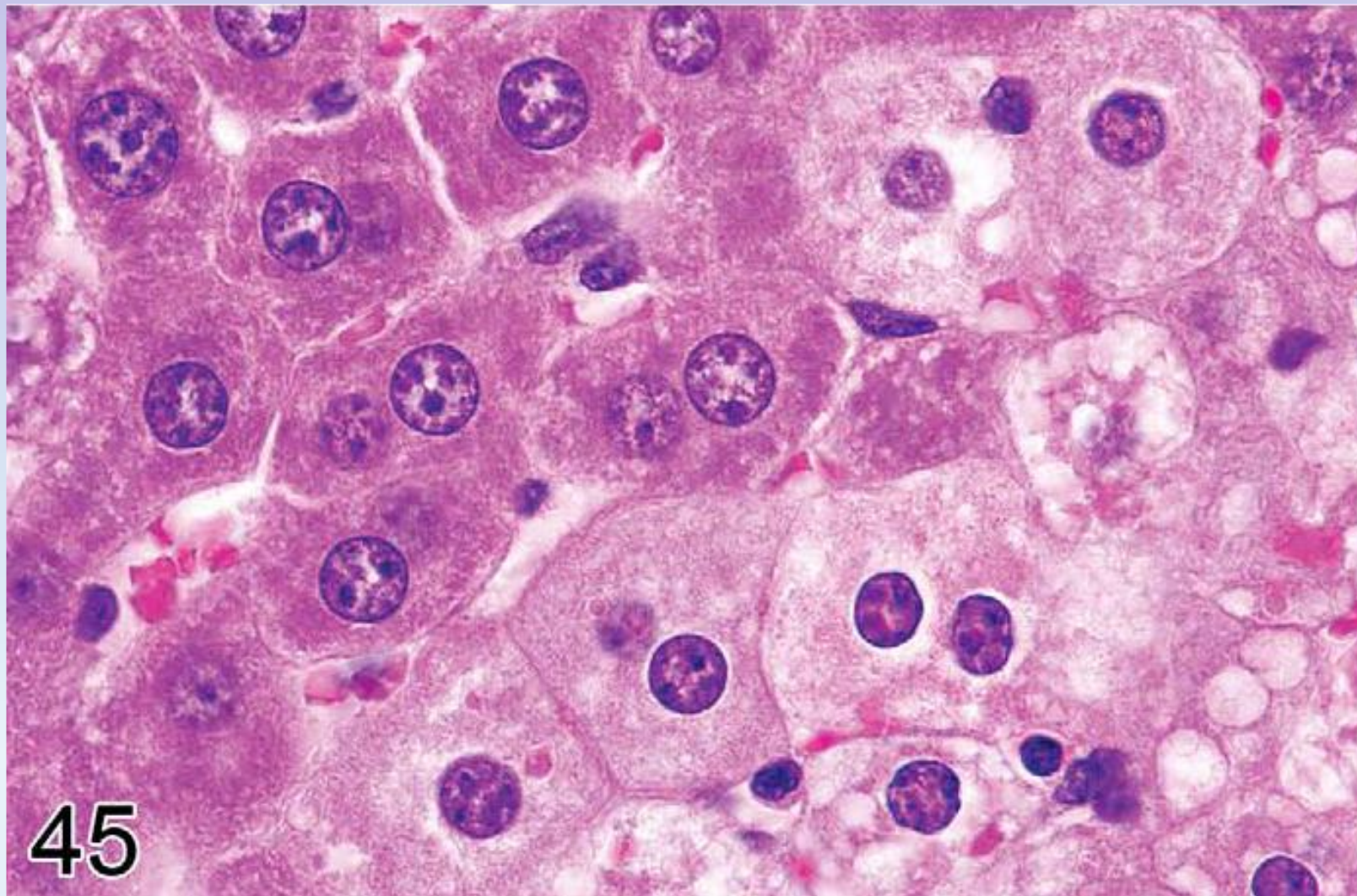


Накопление



истощение

Вакуолизация гепатоцитов - вода



Вирусный гепатит

Высококонтрагиозный распространенный и мутагенный вирус, высокая смертность среди мышат (старше, чем новорожденные), иммунодефицитных особей.

Контаминант клеточных культур и трансплантируемых опухолей

РНК, оболочка, репликация в цитоплазме. Часто встречается коинфекция с *E.coli*, *Spironucleus muris*.

Респираторная и кишечная группы

Респираторная (MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S, MHV-3) 1 репликация в носовой полости – диссеминация лимфогенным или гематогенным путем – 2 репликация в эндотелии и паренхиме печени, головного мозга, иммунных органах – клиническая болезнь – элиминация вируса – разрешение (выздоровление и носительство). Энцефалит может развиваться при прямом проникновении через обонятельный тракт.

Иммунодефицитные особи - системные проявления, острые некрозы в печени с формированием синцитиев и в иммунных органах

Новорожденные – ангиоцентричный некротизирующий энцефалит, спонгиоз, демиелинизация

С3Н частично восприимчивы; BALB/c & DBA/2 восприимчивы; SJL and A/J устойчивы

Кишечная (MHV-S/CDC, MHV-Y, MHVR1, MHV-D) слизистая оболочка дистальной части подвздошной, слепой и восходящей части ободочной кишки. Редко диссеминирует. Для элиминации важны функционирующие Т-лимфоциты. Восприимчивы все возраста и линии. Иммунитет специфичный для каждого штамма.

Новорожденные – тяжелый некротизирующий энтероколит, высокая смертность.

Иммунодефицитные особи, взрослые особи голых линий – гиперплазия слизистой оболочки кишечника, у голых может хронизироваться с развитием гиперпластического тифлоколит и мезентериальной лимфаденопатии.

Взрослые – синцитии в слепой кишке и восходящей части ободочной кишки.

Клинические признаки зависят от линии, возраста, штамма вируса, течения болезни Неспецифические - взъерошенная шерсть, угнетение, обезвоживание, слабость, тремор, темно-желтый цвет мочи. Параличи, вестибулярные признаки, лимфаденомегалия, признаки гепатита, энцефалита, васкулита. Панцитопения (при политропной инфекции).

Вирусный гепатит

Микро: Политропный

Острые очаговые некрозы, синцитии клеток паренхиматозных органов и эндотелия, нейтрофильные и гистиоцитарные инфильтраты, фиброз, регенерация гепатоцитов

+/-Перитонит

Красный костный мозг – некроз гемопоэтических клеток, синцитии

ЦНС, обонятельный тракт некротизирующий энцефалит, менингит, спонгиоз, демиелинизация, синцитии

Дифференциальные диагнозы:

- Mouse encephalomyelitis virus (MEV)
- Lactate dehydrogenase-elevating virus (LDV) у мышей с иммуносупрессией AKR, C58
- Polyoma virus (MPyV)

Дополнительные тесты: ИГХ, изоляция вируса, ПЦР, серология,

- **Микро: Кишечный**, зависит от возраста
- Проксимальная часть подвздошной кишки, слепая и восходящая часть ободочной кишки
- Синцитии энтероцитов, некроз слизистой оболочки, эозинофильные цитоплазматические тельца-включения. Компенсаторная гиперплазия слизистой оболочки у выживших.
- Синцитии в мезентериальных лимфоузлах (лимфоцитарные) и эндотелии брыжеечных сосудов

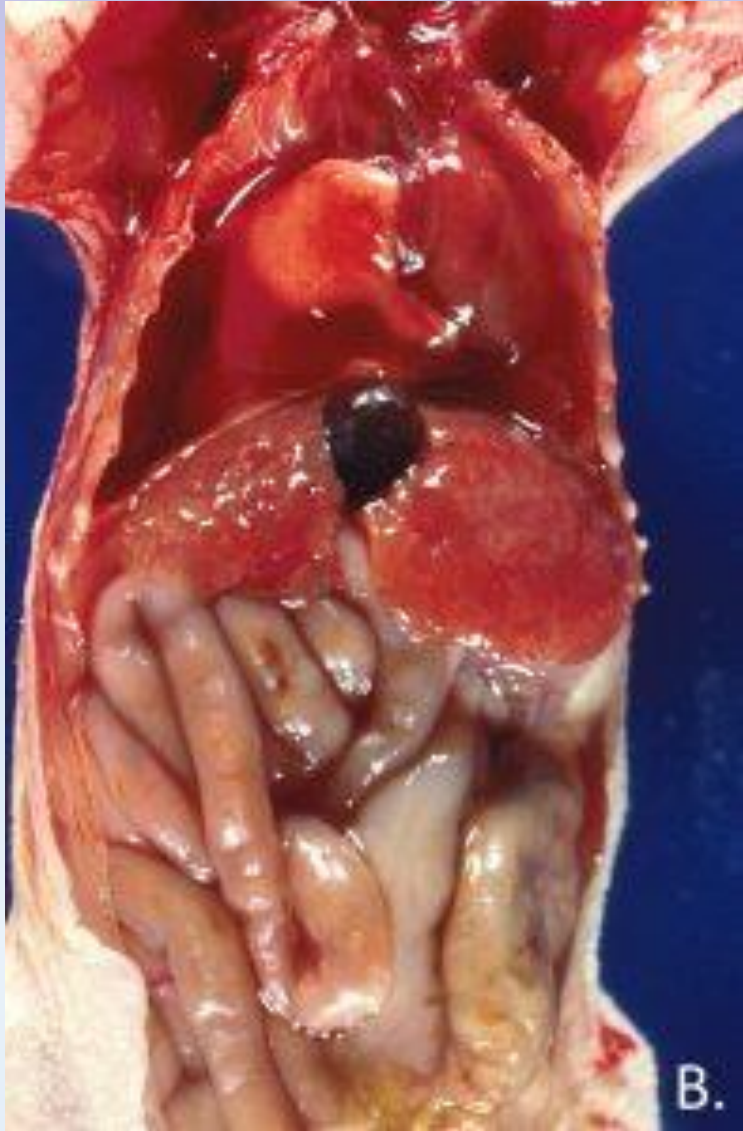
Дифференциальные диагнозы:

- Взрослые
- Болезнь Тиззера (*Clostridium piliforme*): отсутствуют гигантские клетки, в очагах некроза – внутриклеточные бактерии
- Сальмонеллез (*S. enteritidis*, *S. typhimurium*): некрозы замещаются гранулематозными узелками, тромбоз вен
- Подростки
- Эпизоотическая диарея (Rotavirus A): нет синцитиев и поражения сосудов, вакуольная дегенерация эпителия тощей и подвздошной кишки, эозинофильные цитоплазматические тельца-включения
- Аденовирус: внутриядерные тельца-включения
- Цитомегаловирус: B6, B10, CBA, C3H - резистентны; BALB/c – восприимчивы; поражаются макрофаги

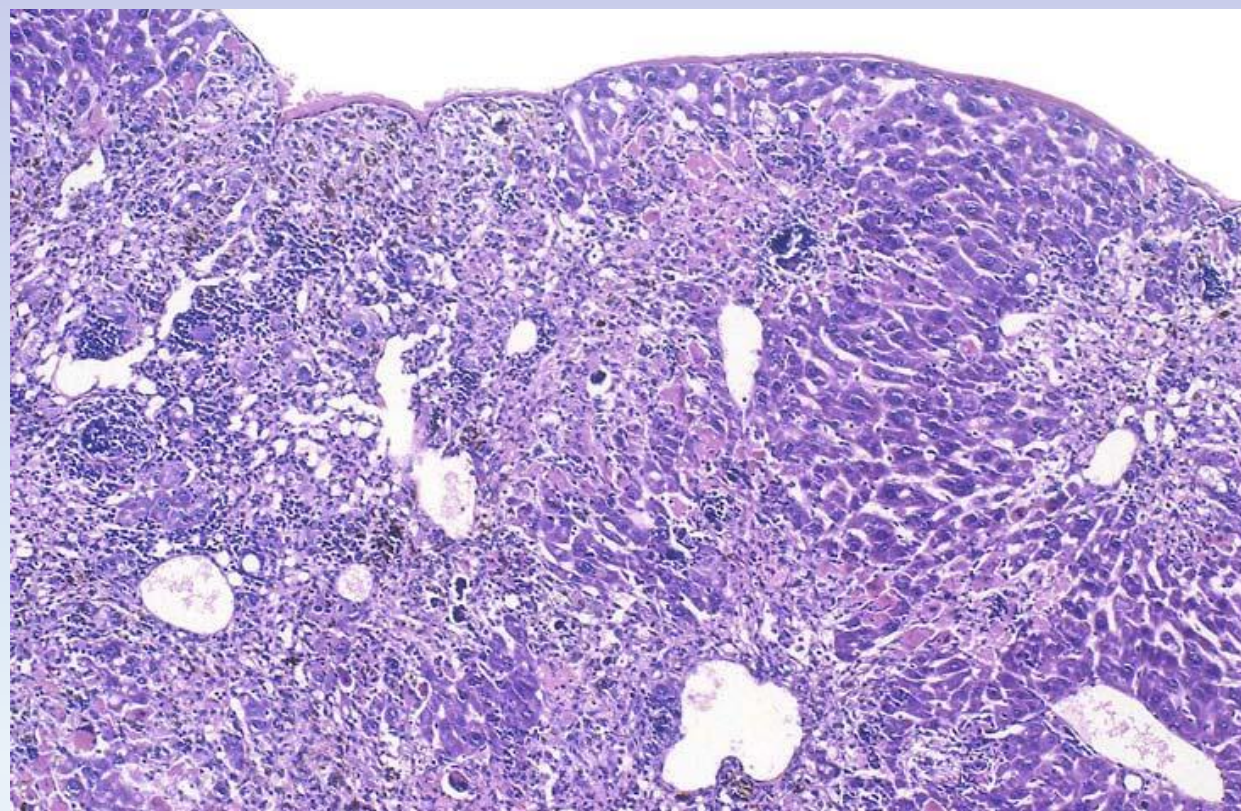
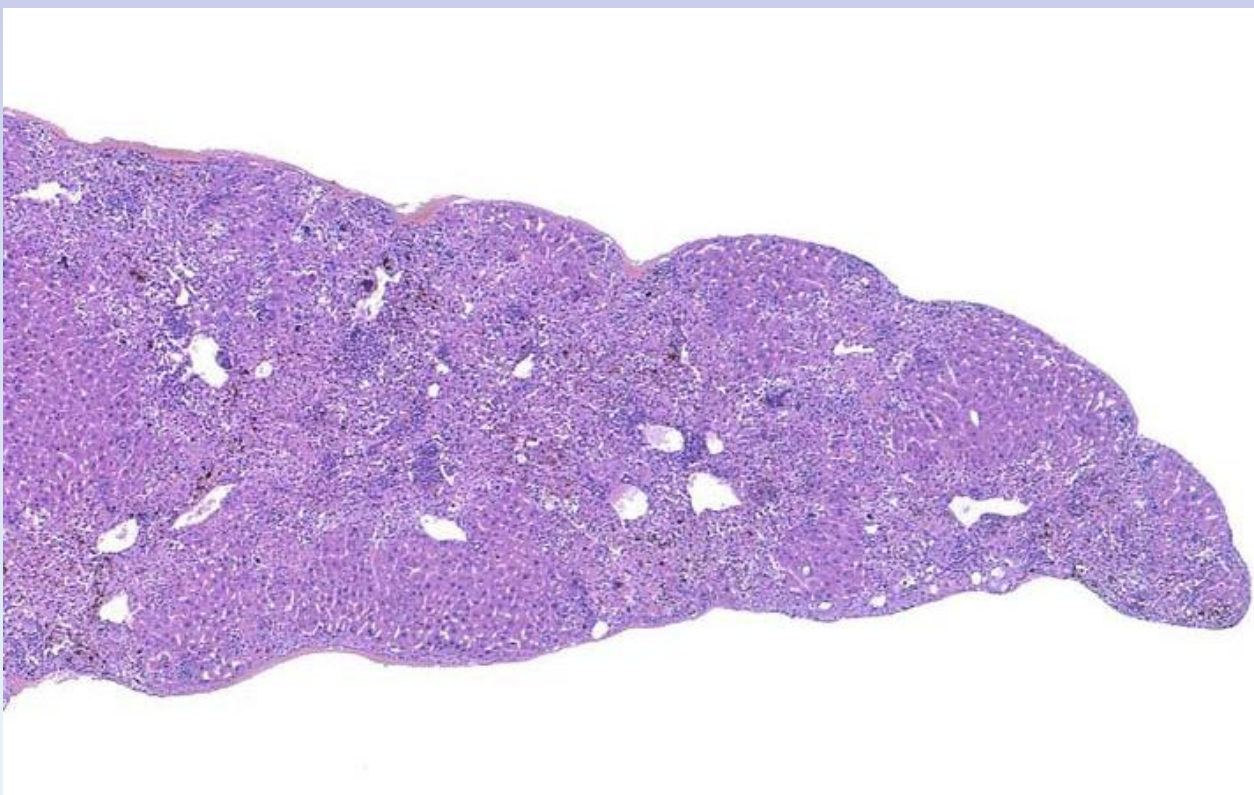
Вирусный гепатит

- Макро:
- Печень: Многоочаговые беловатые узелки (некрозы)
- Кишечник: Некротизирующий энтероколит, водянистое содержимое (новорожденные), утолщение стенки (гиперплазия слизистой оболочки) илеоцекального перехода и восходящей ободочной кишки
- Иктеричность, асцит, геморрагический выпот в брюшную полость.
- Уменьшение л/у, селезенки, тимуса, лимфаденопатия.
Экстрамедуллярный гемопоэз – спленомегалия.

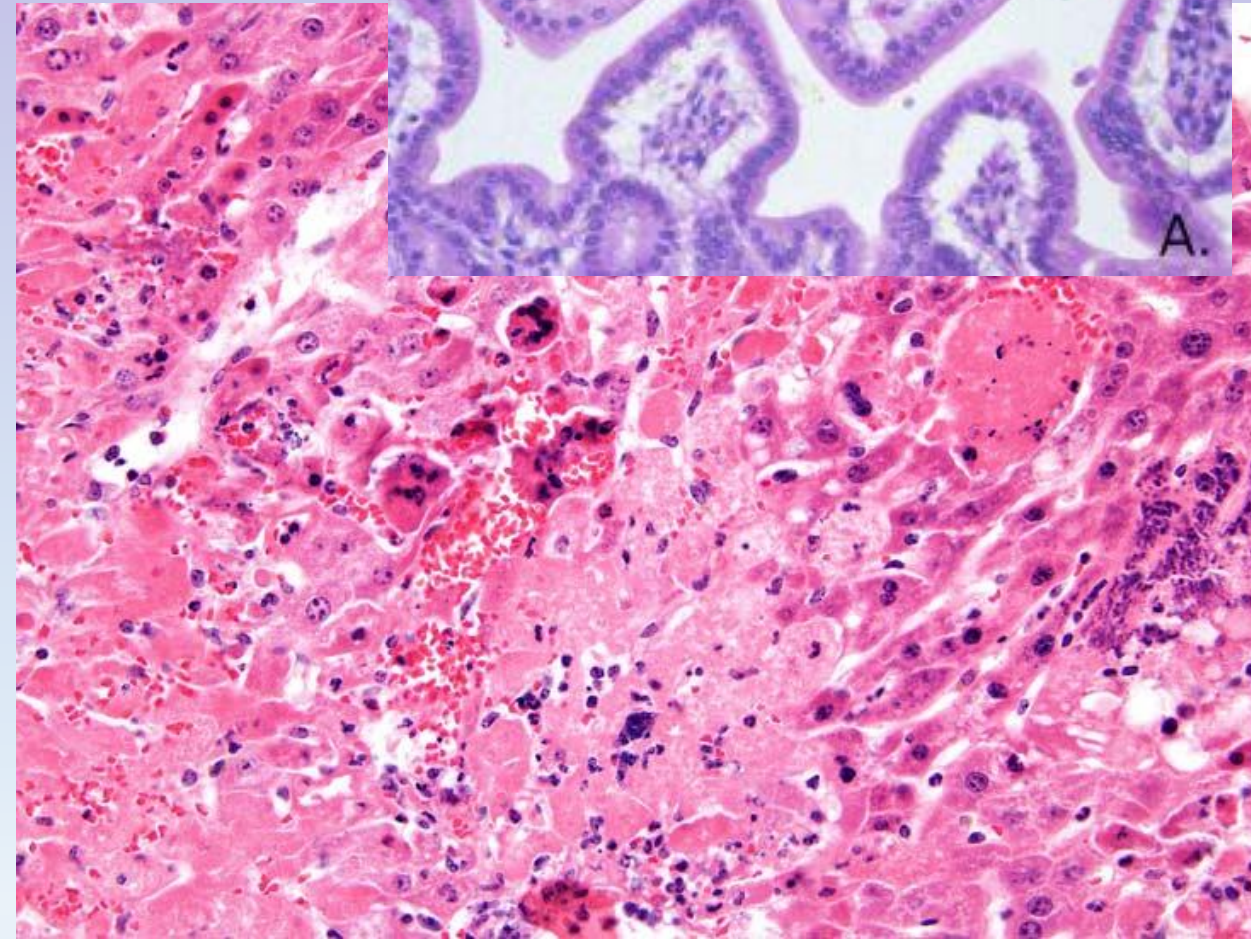
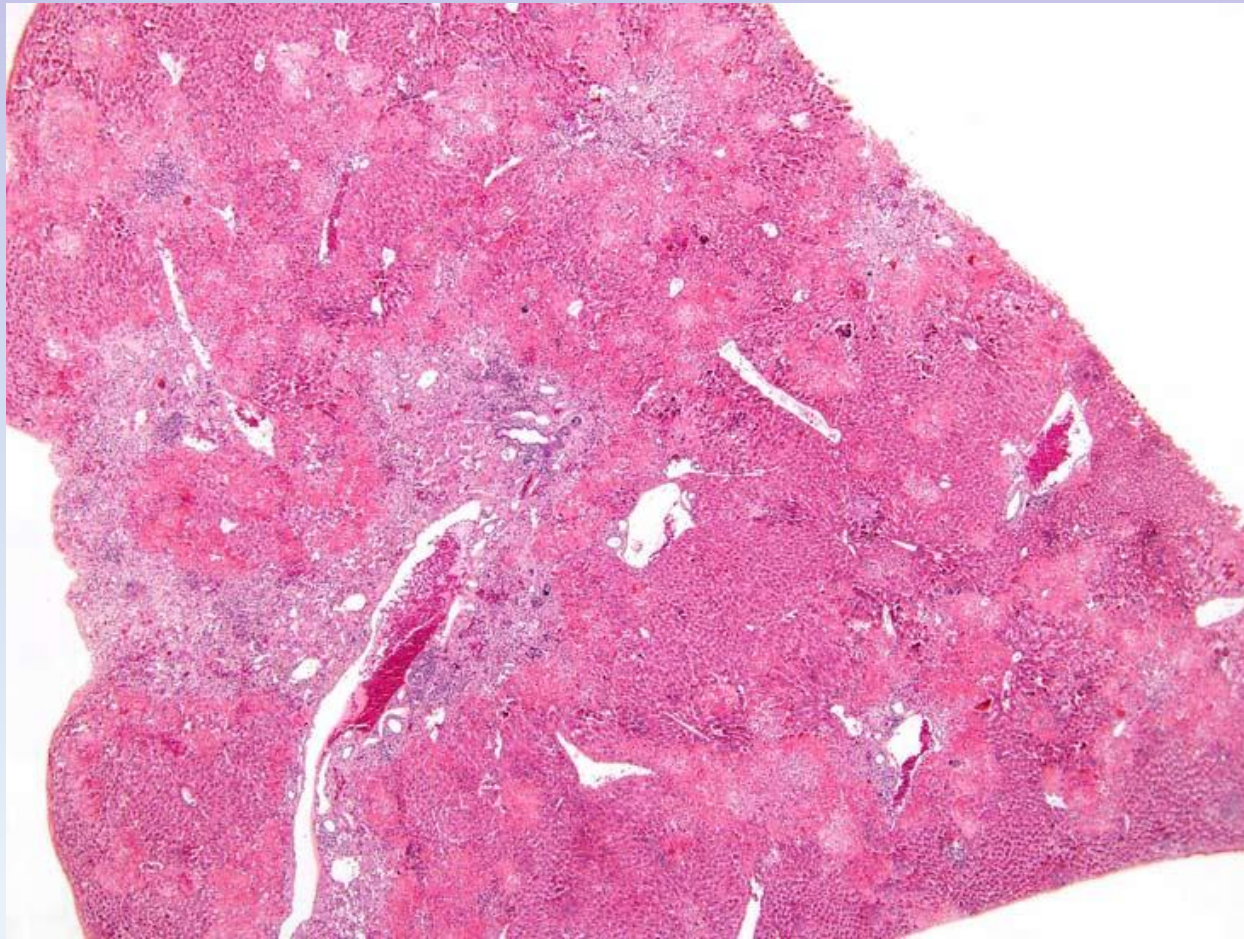
Вирусный гепатит



Вирусный гепатит



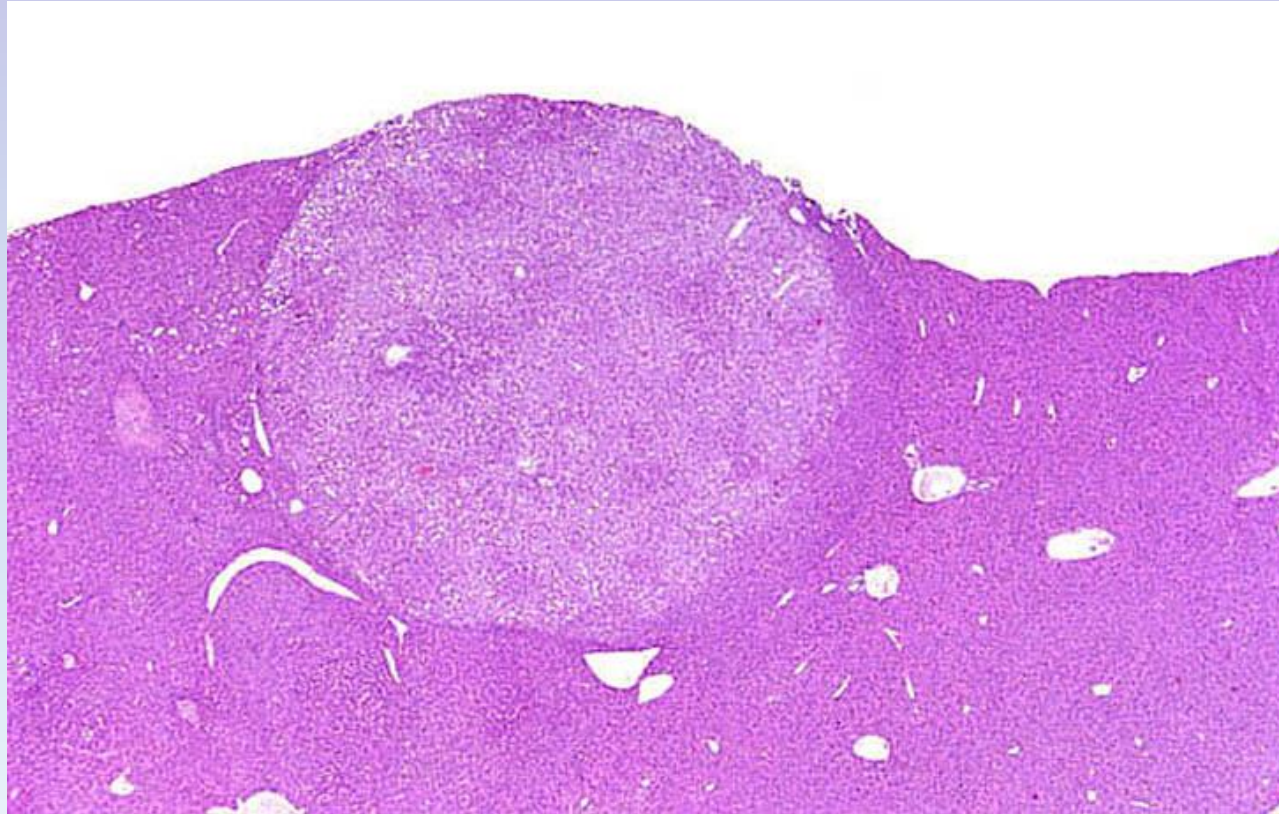
Вирусный гепатит



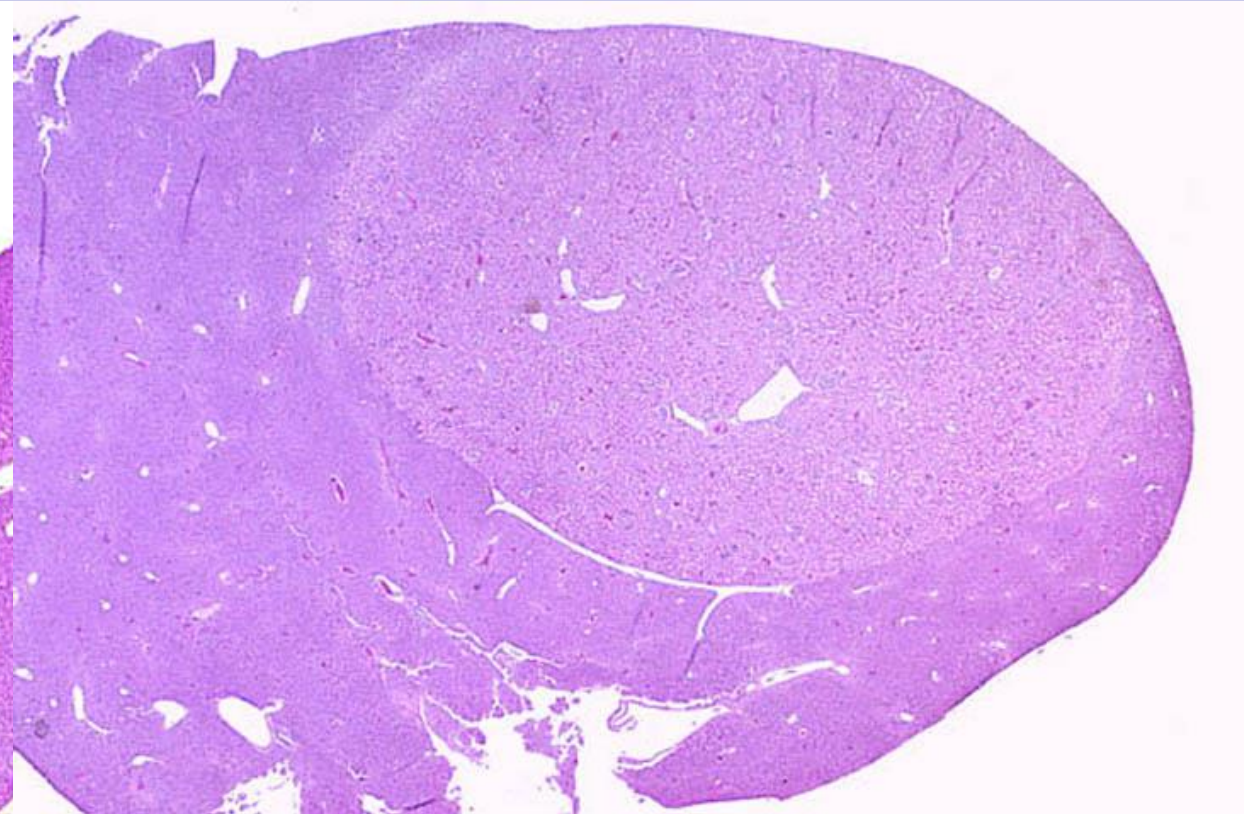
Гепатоклеточная аденома



Гепатоклеточная аденома

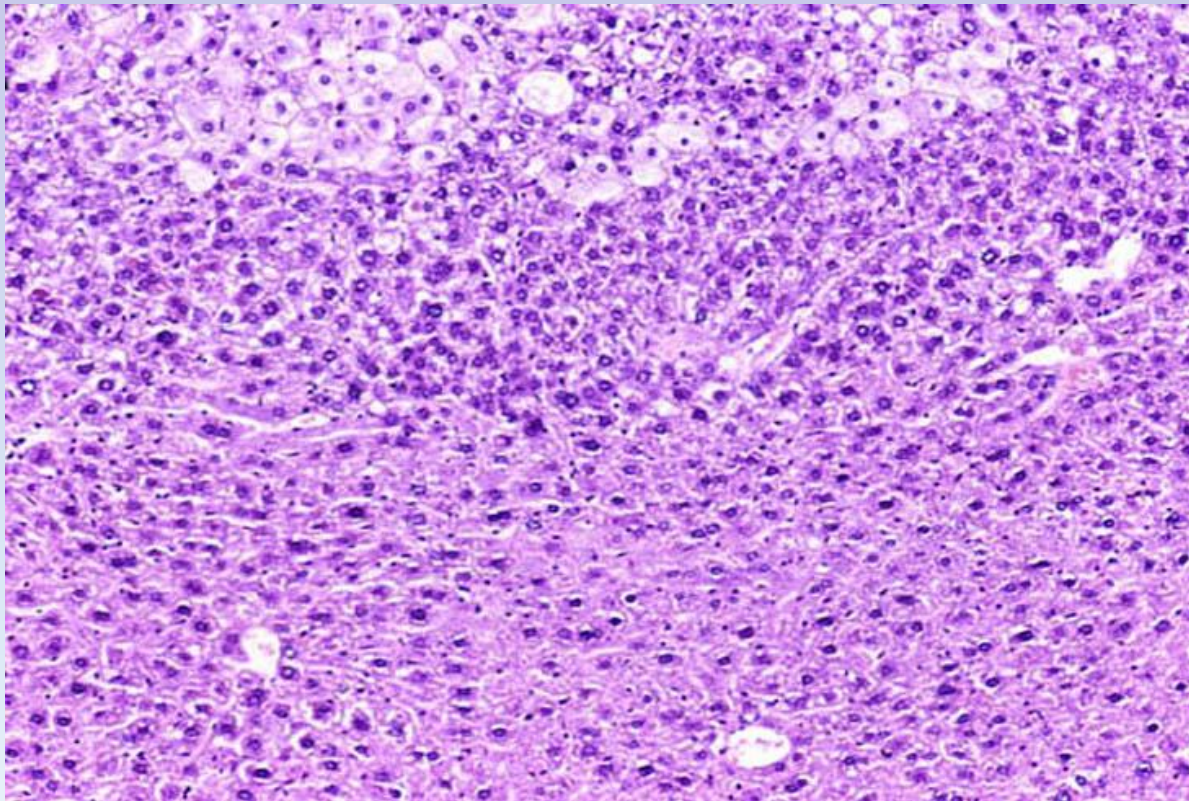


Из светлых клеток

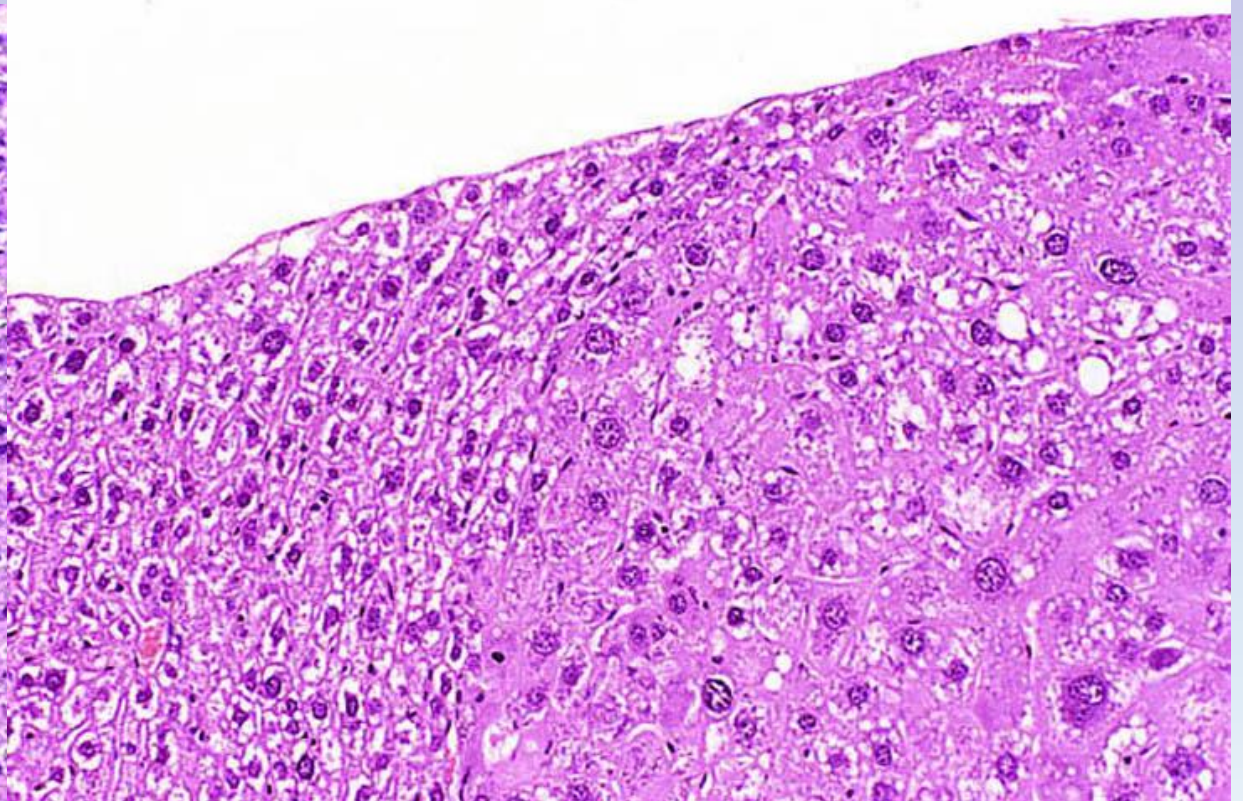


Из эозинофильных клеток

Гепатоклеточная аденома

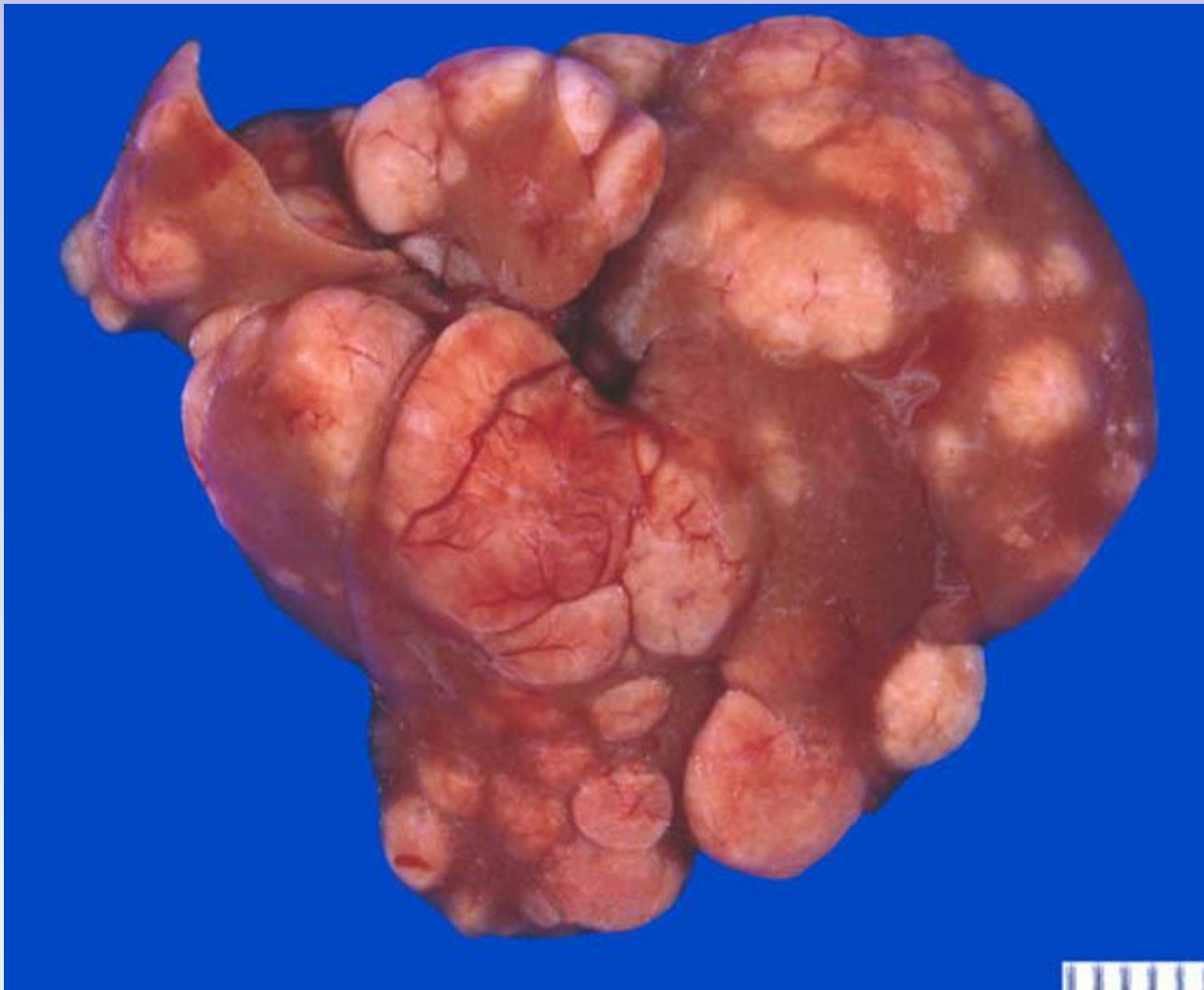


Смешанная из светлых и базофильных клеток

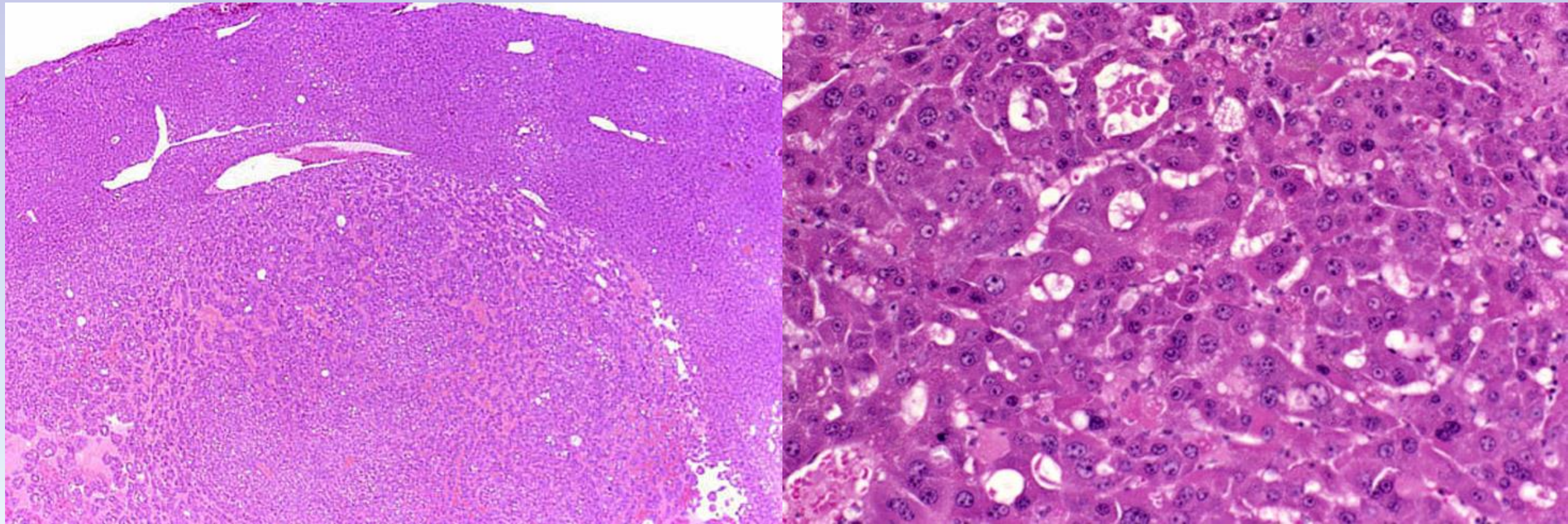


Из эозинофильных клеток

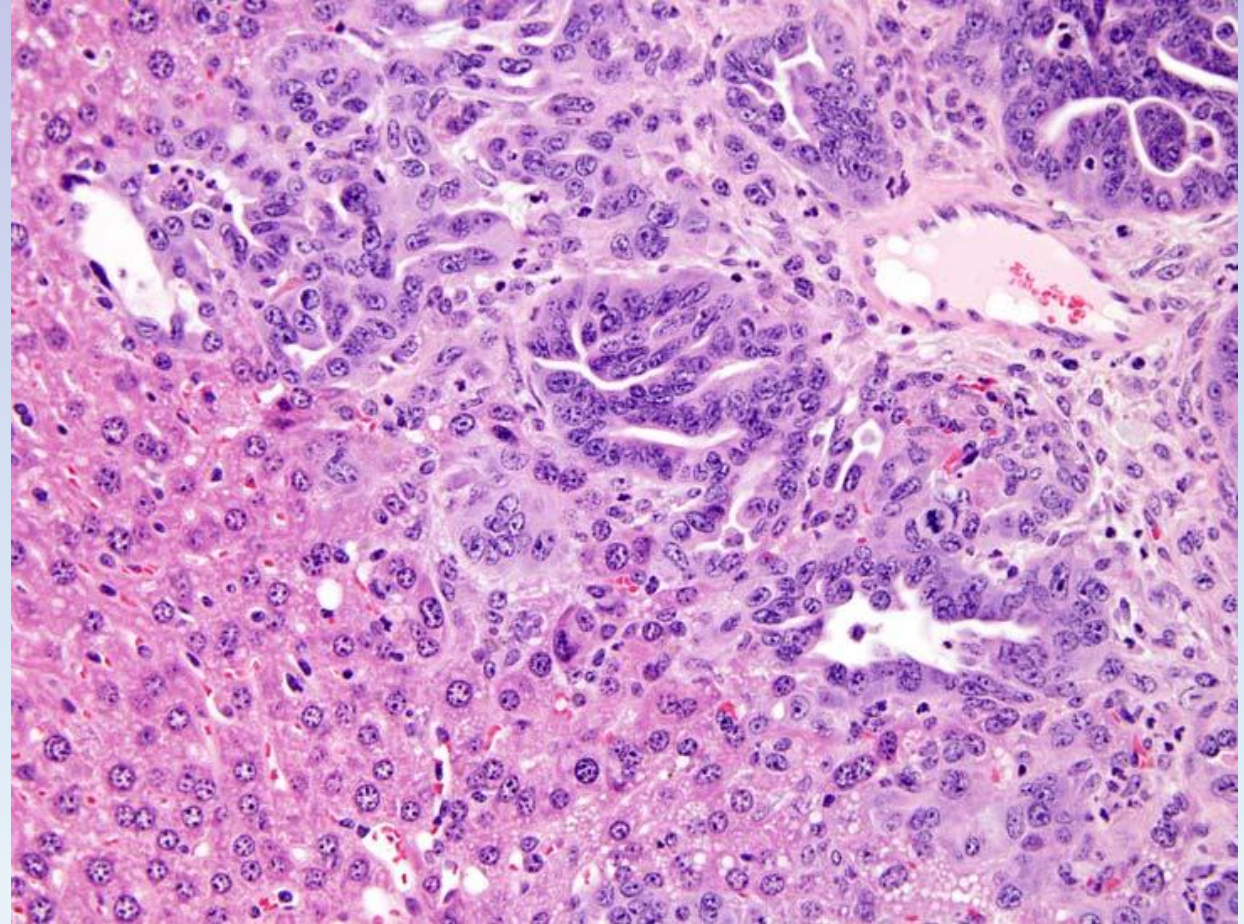
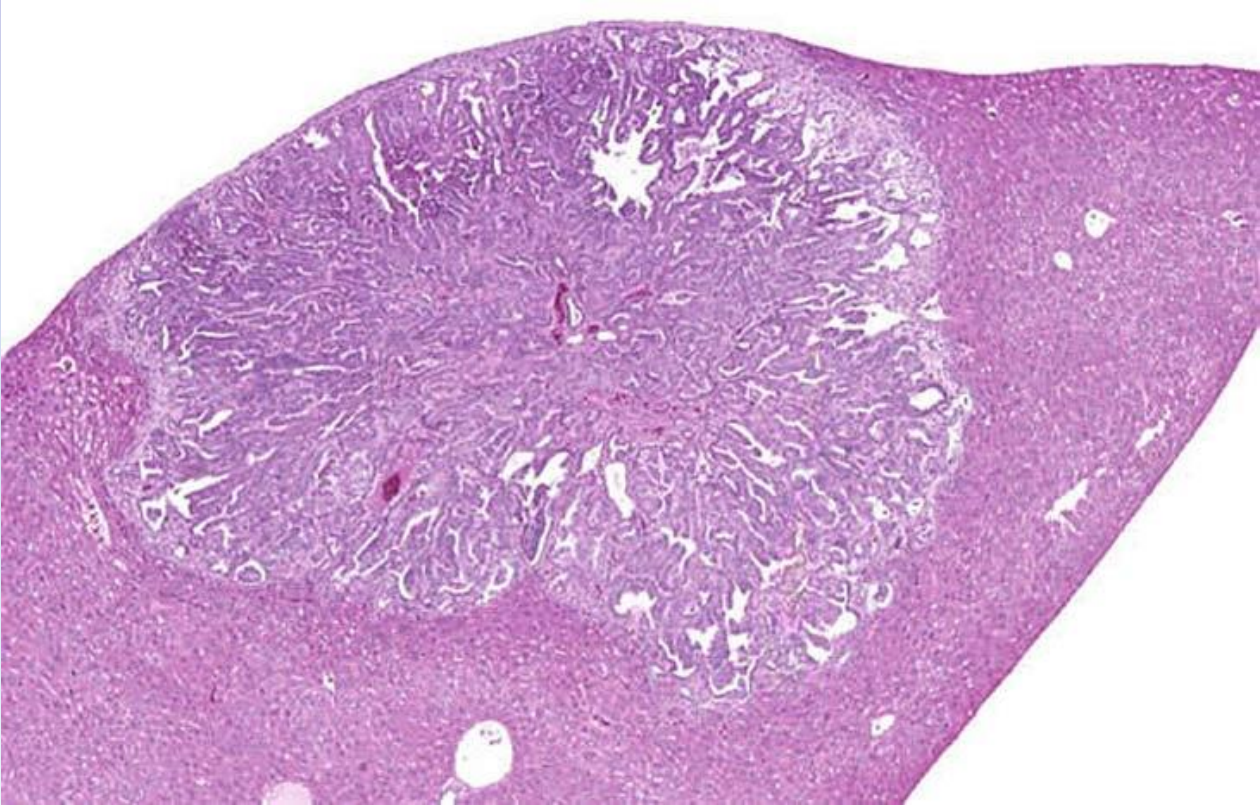
Гепатоклеточная карцинома



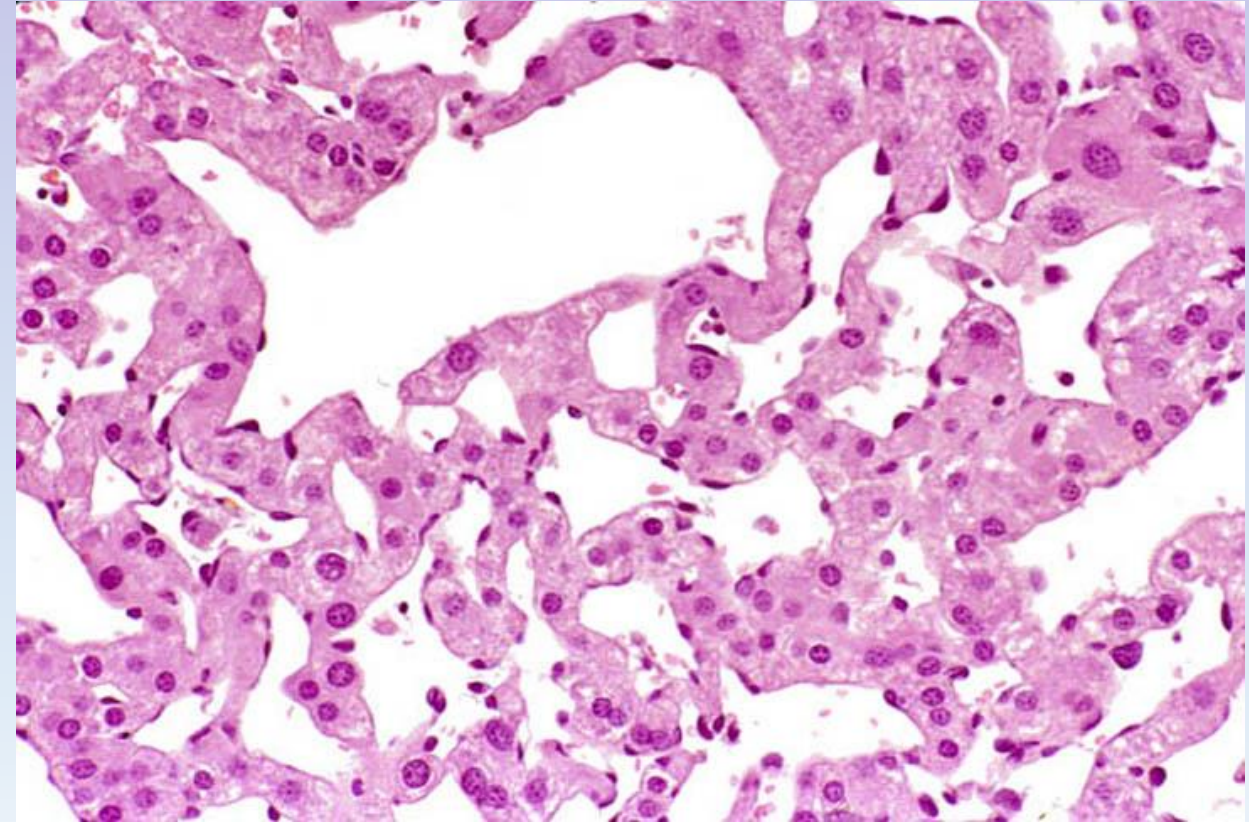
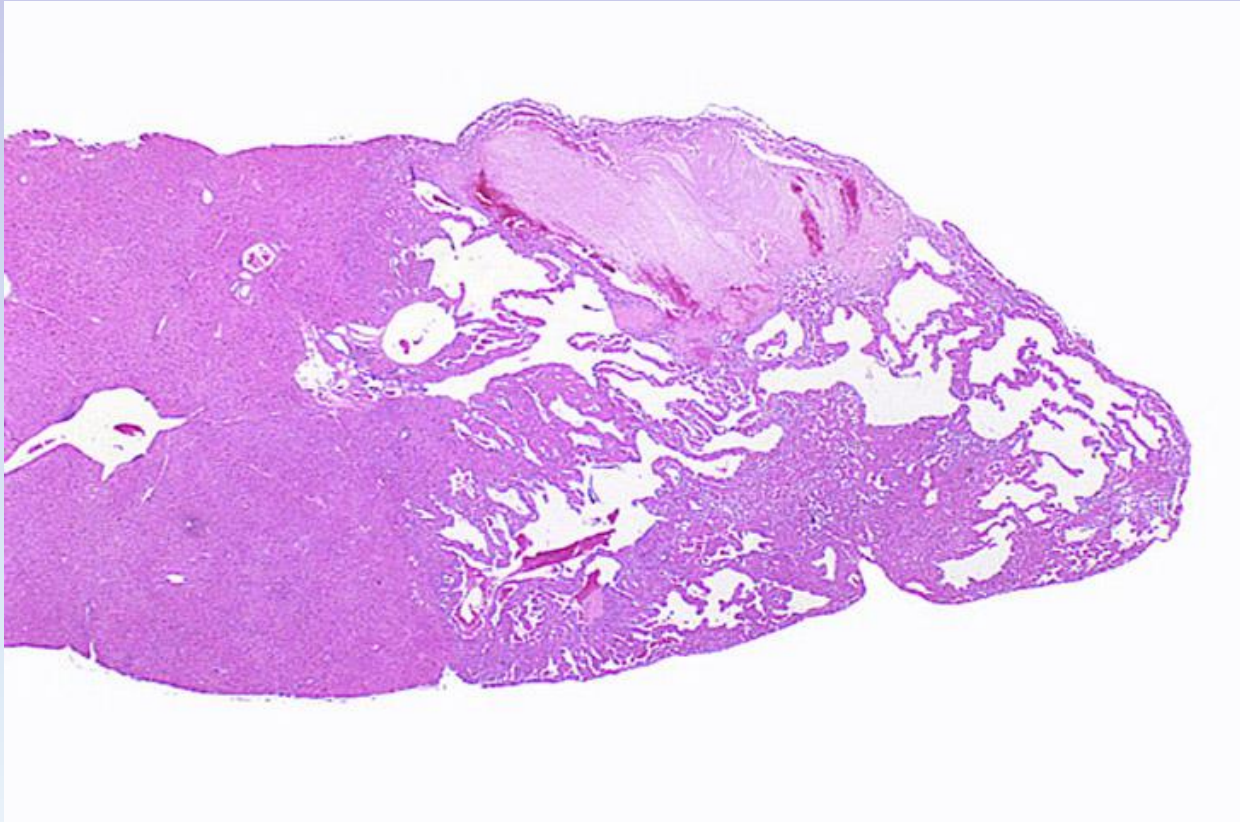
Гепатоклеточная карцинома



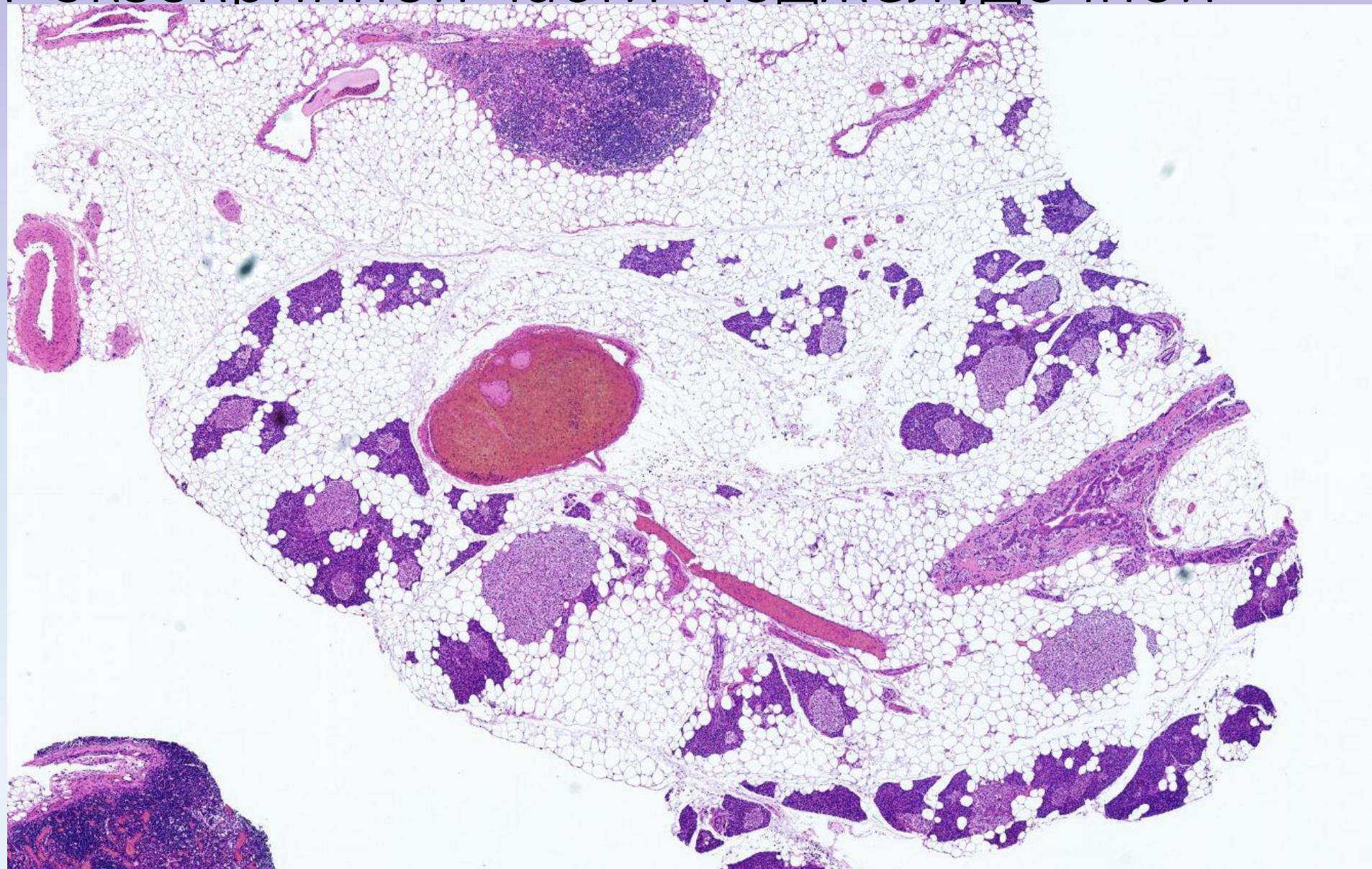
Холангиоцеллюлярная карцинома



Гемангиосаркома



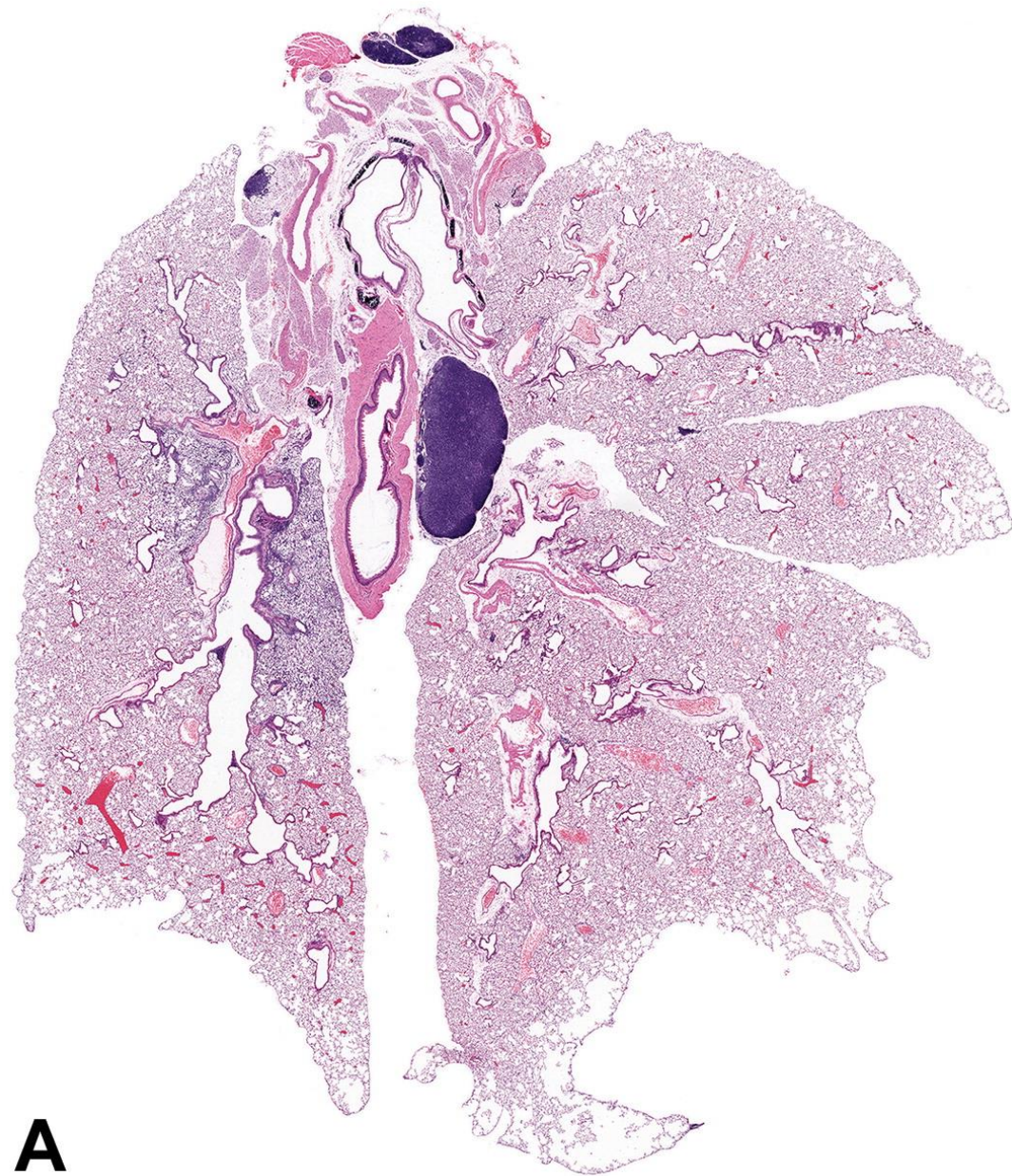
Атрофия экзокринной части поджелудочной железы



Дыхательная система

Легкие

- У мышей нет хрящевых колец во внутрилегочных бронхах
- У мышей нет респираторных бронхиол



A

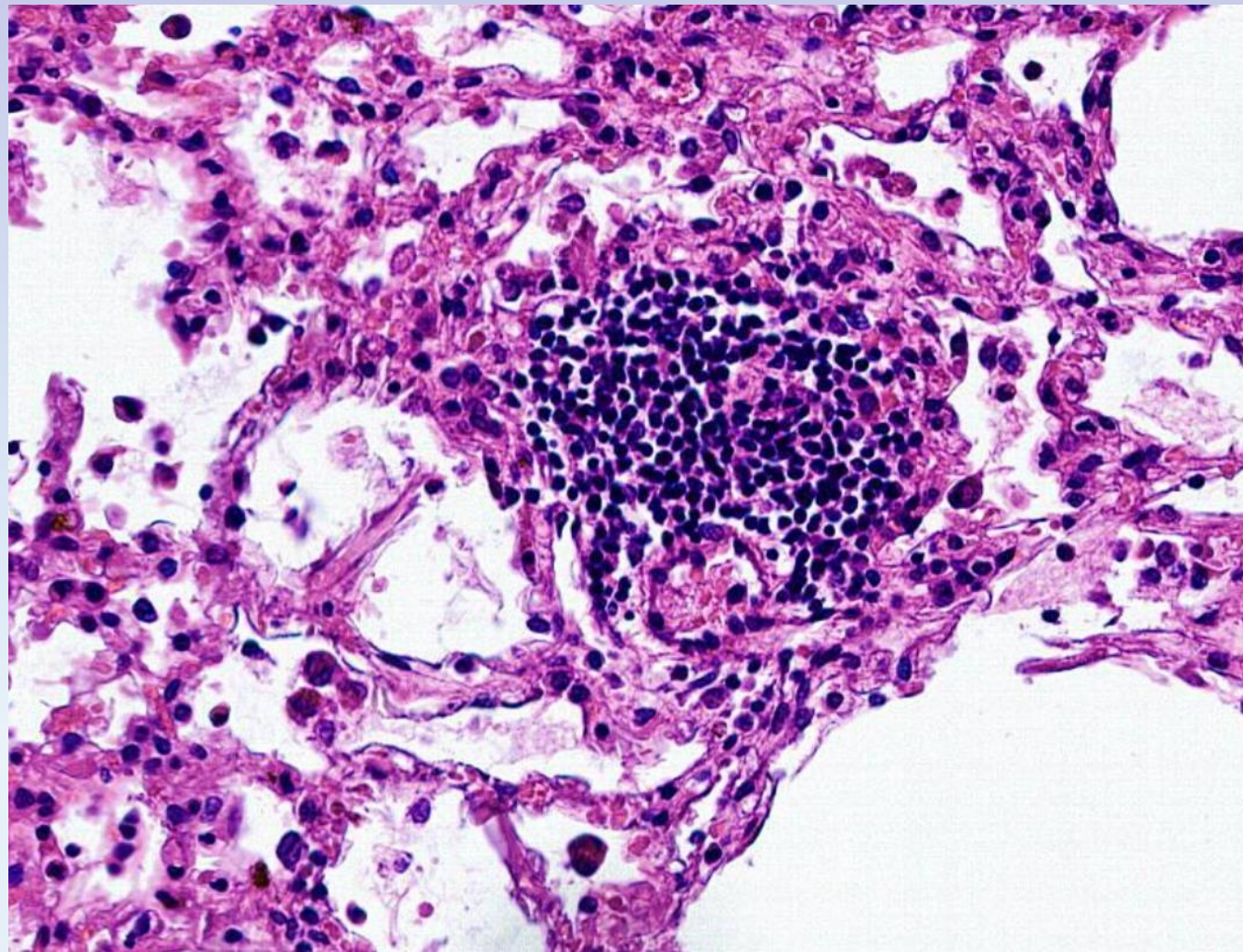
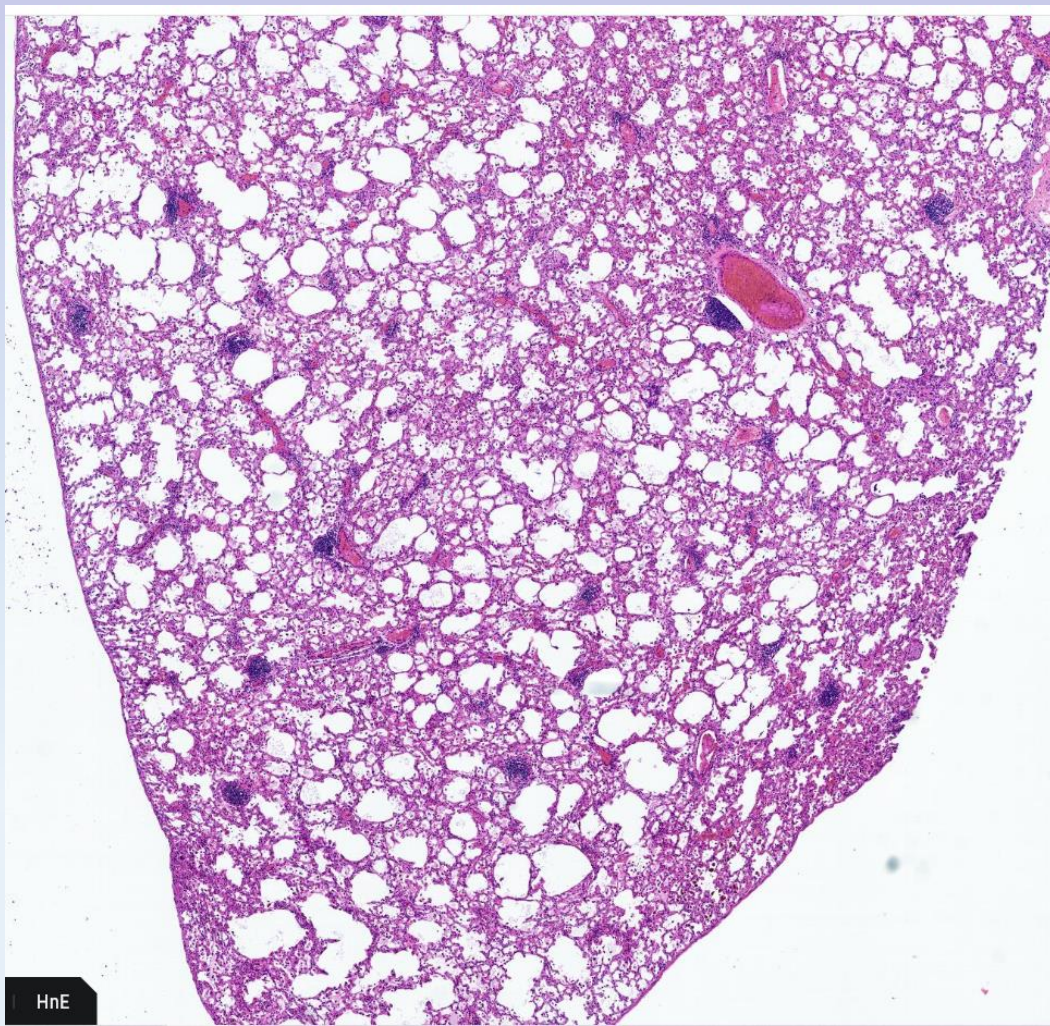


B

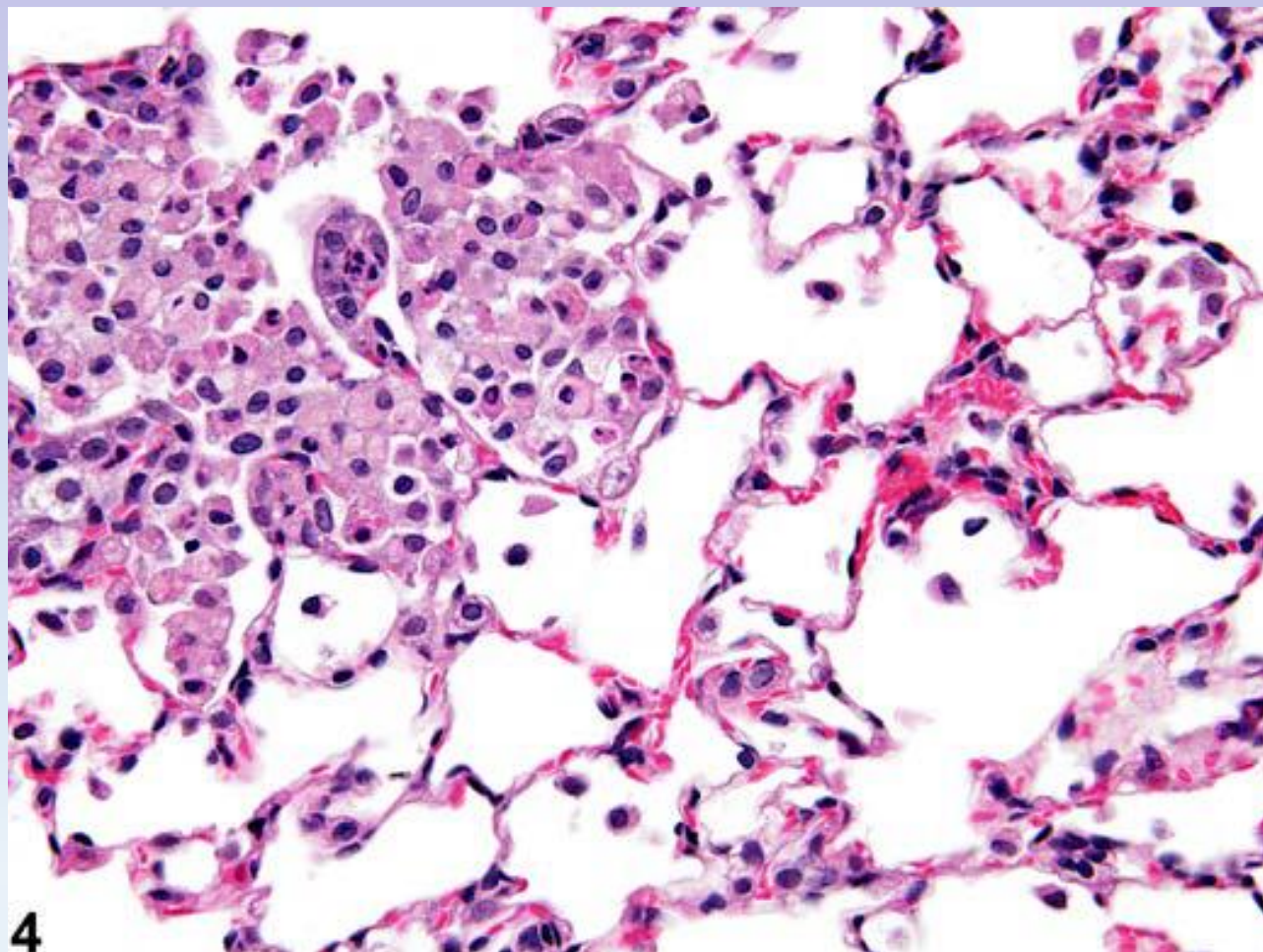
Aeffner F, Bolon B, Davis IC. Mouse Models of Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review of Analytical Approaches, Pathologic Features, and Common Measurements. *Toxicol Pathol.* 2015 Dec;43(8):1074-92. doi: 10.1177/0192623315598399. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26296628.

Легкие

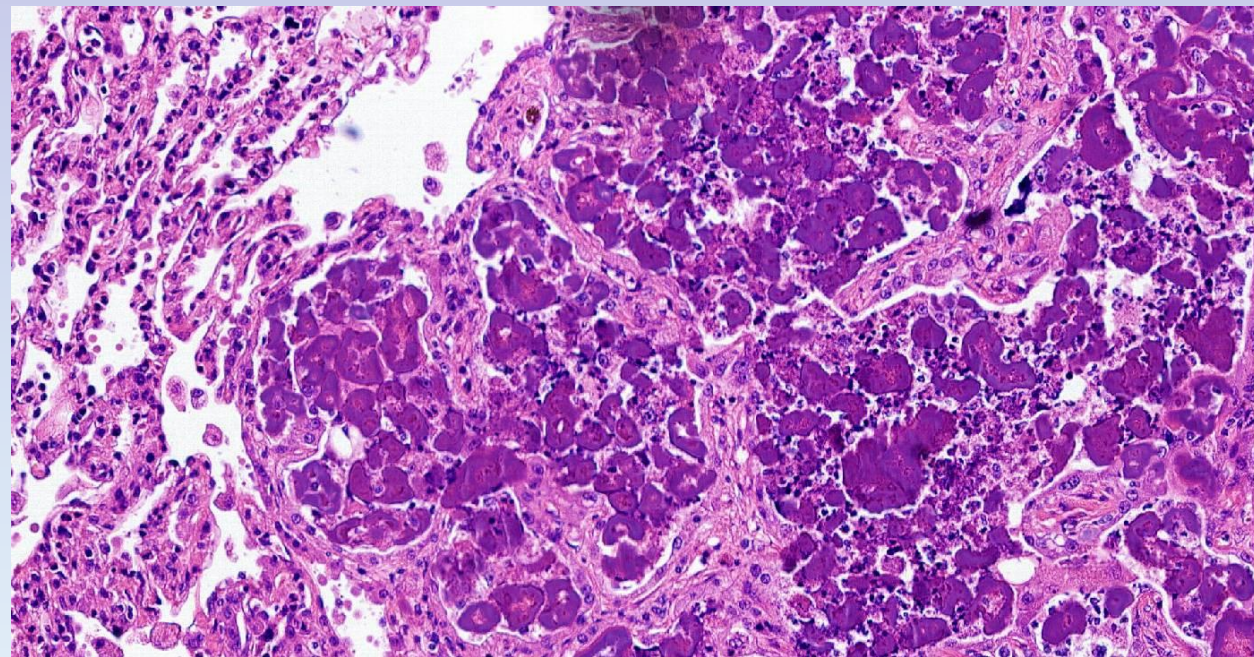
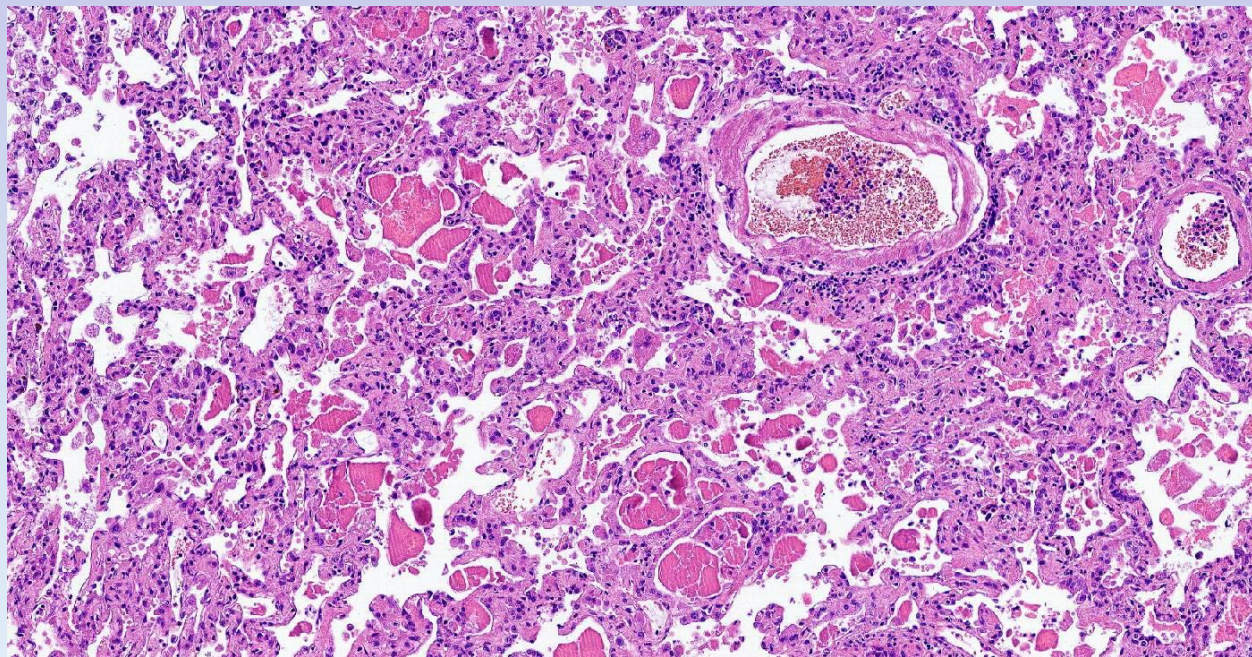
У морских свинок хорошо заметная перибронхиальная лимфоидная ткань



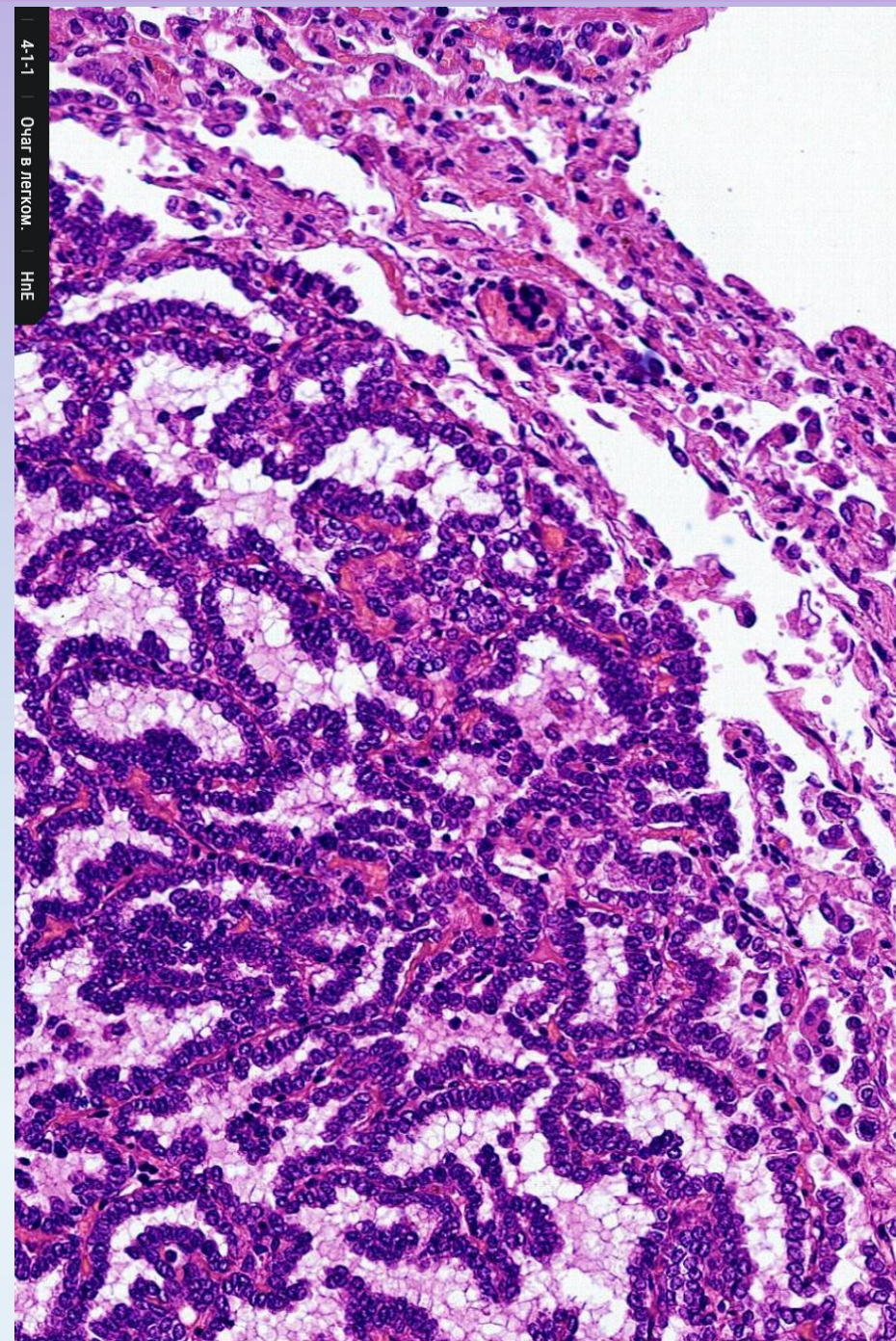
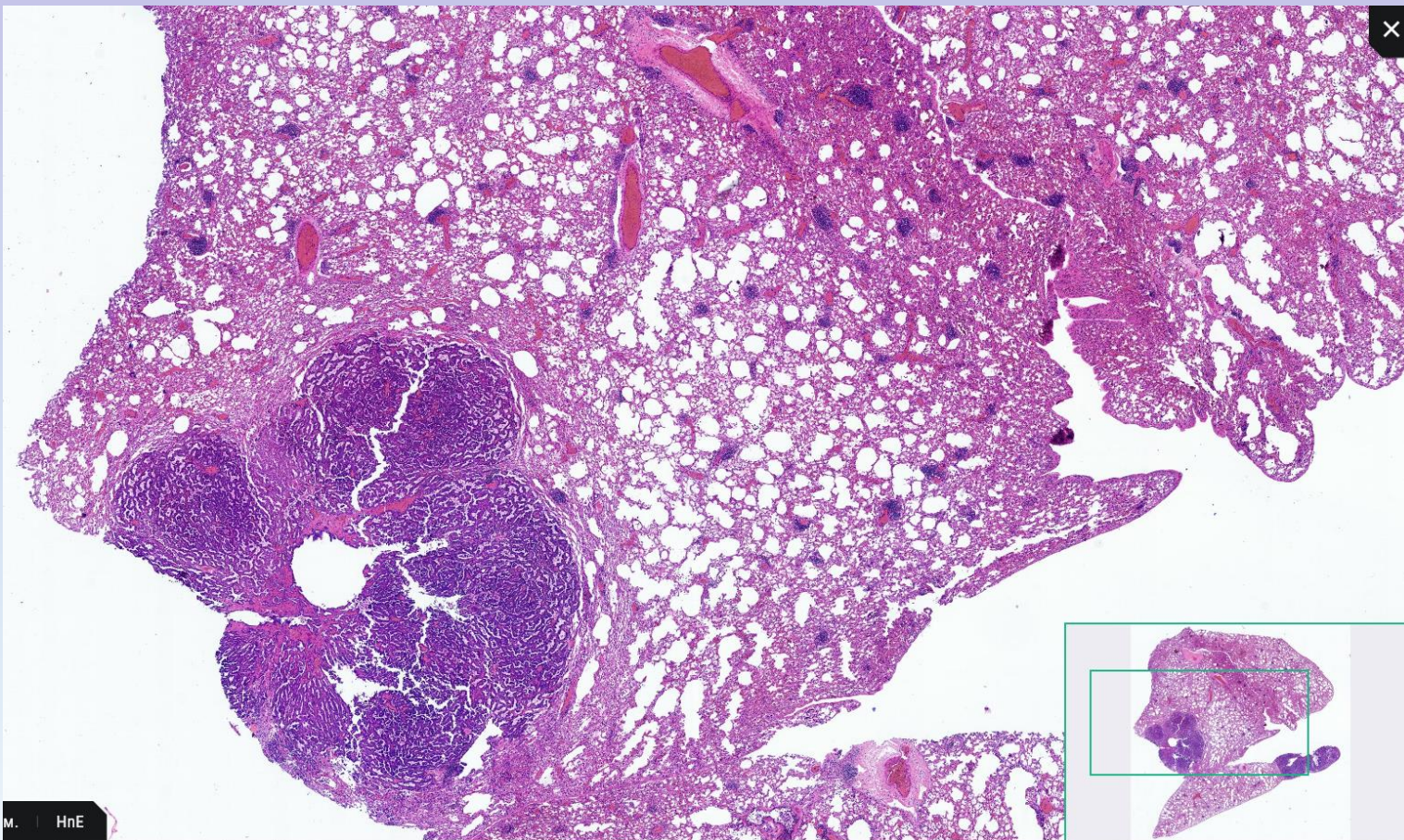
Альвеолярный гистиоцитоз



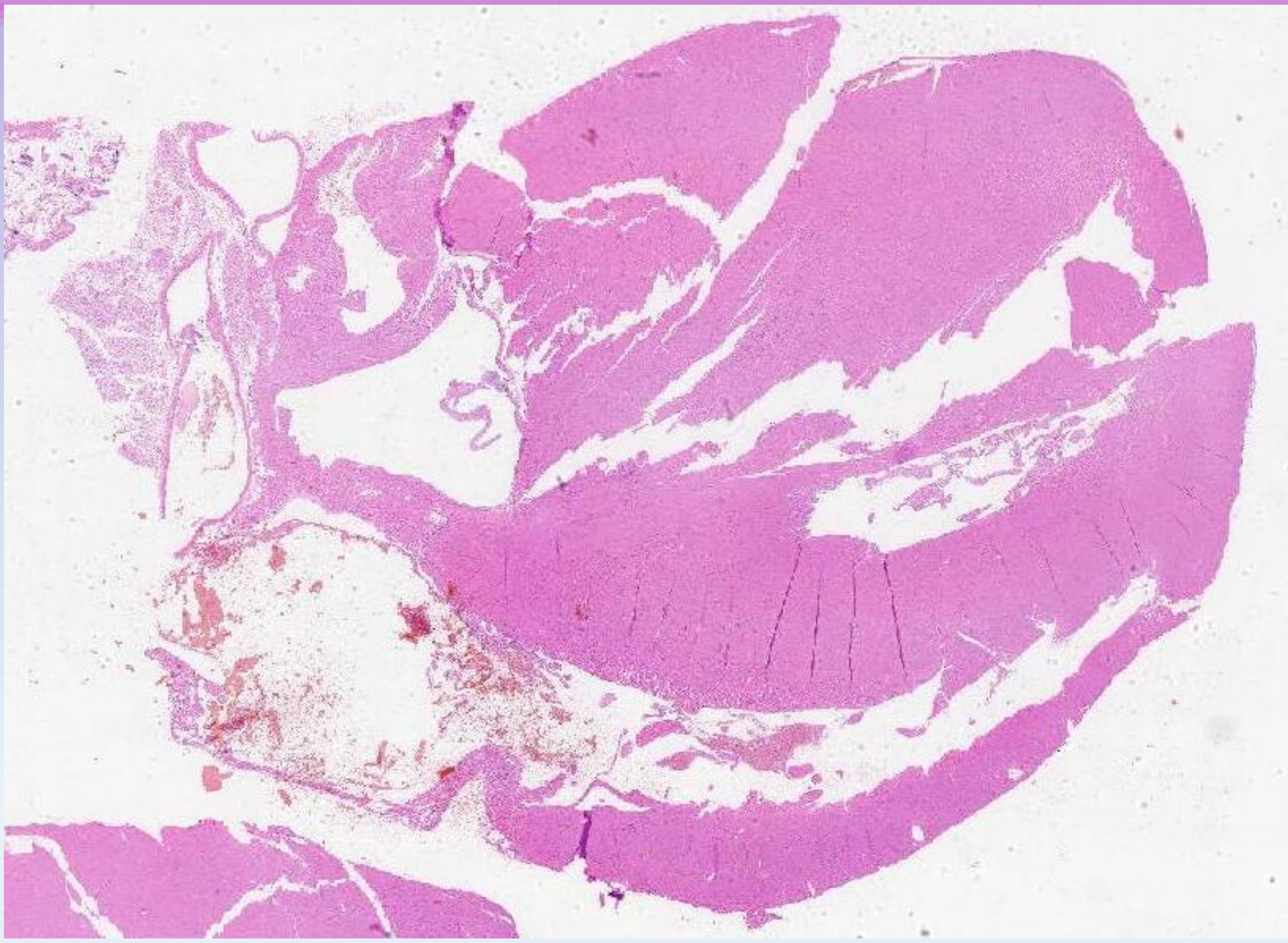
Легочной протеиноз и гиалиноз



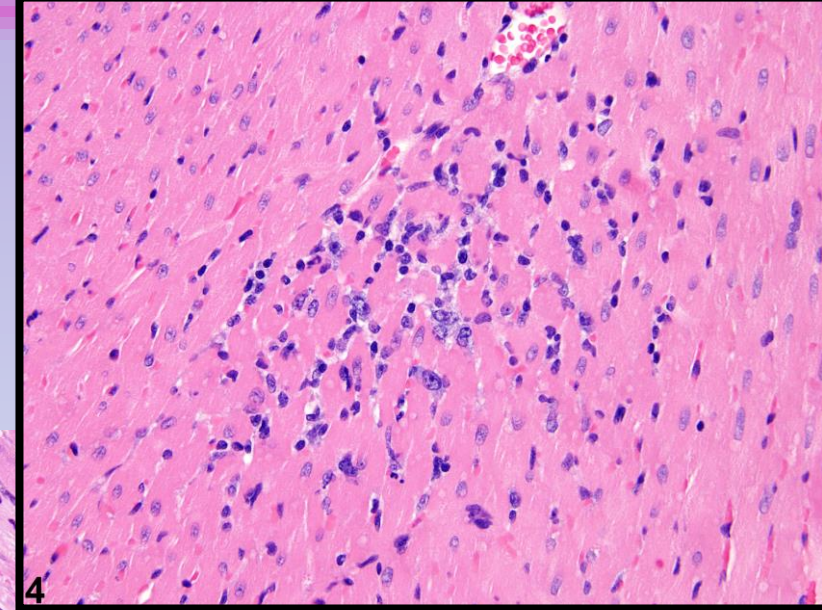
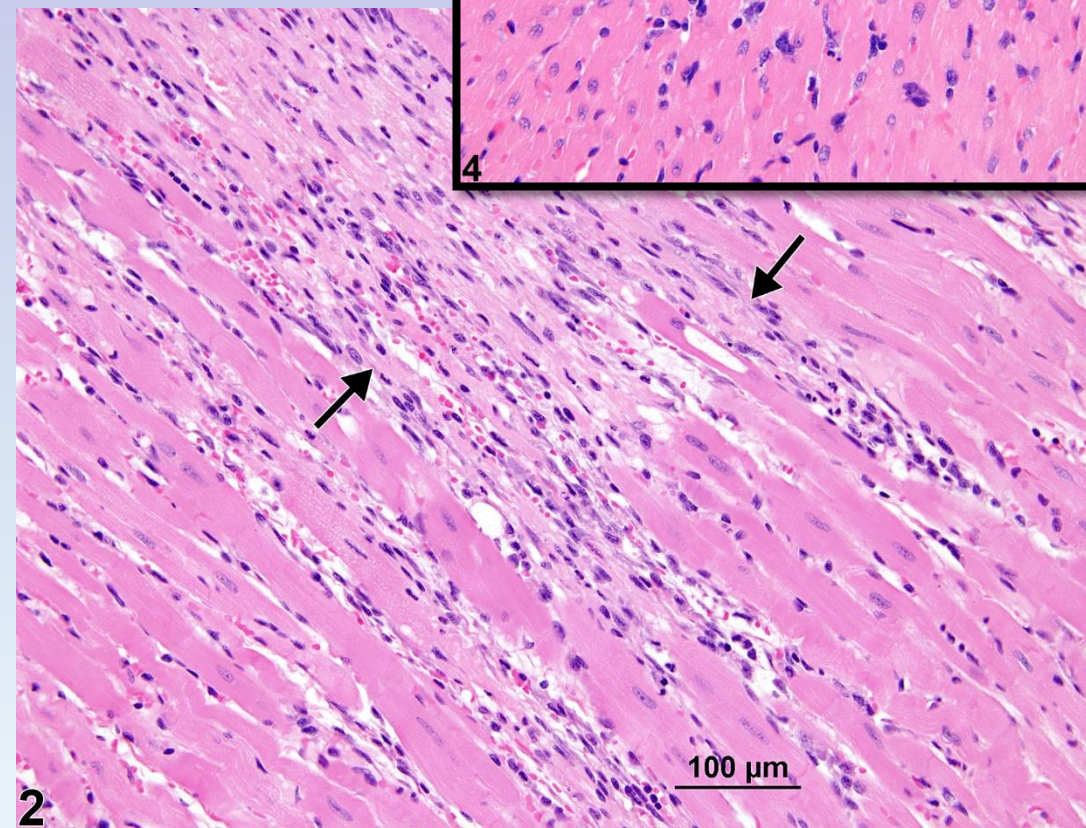
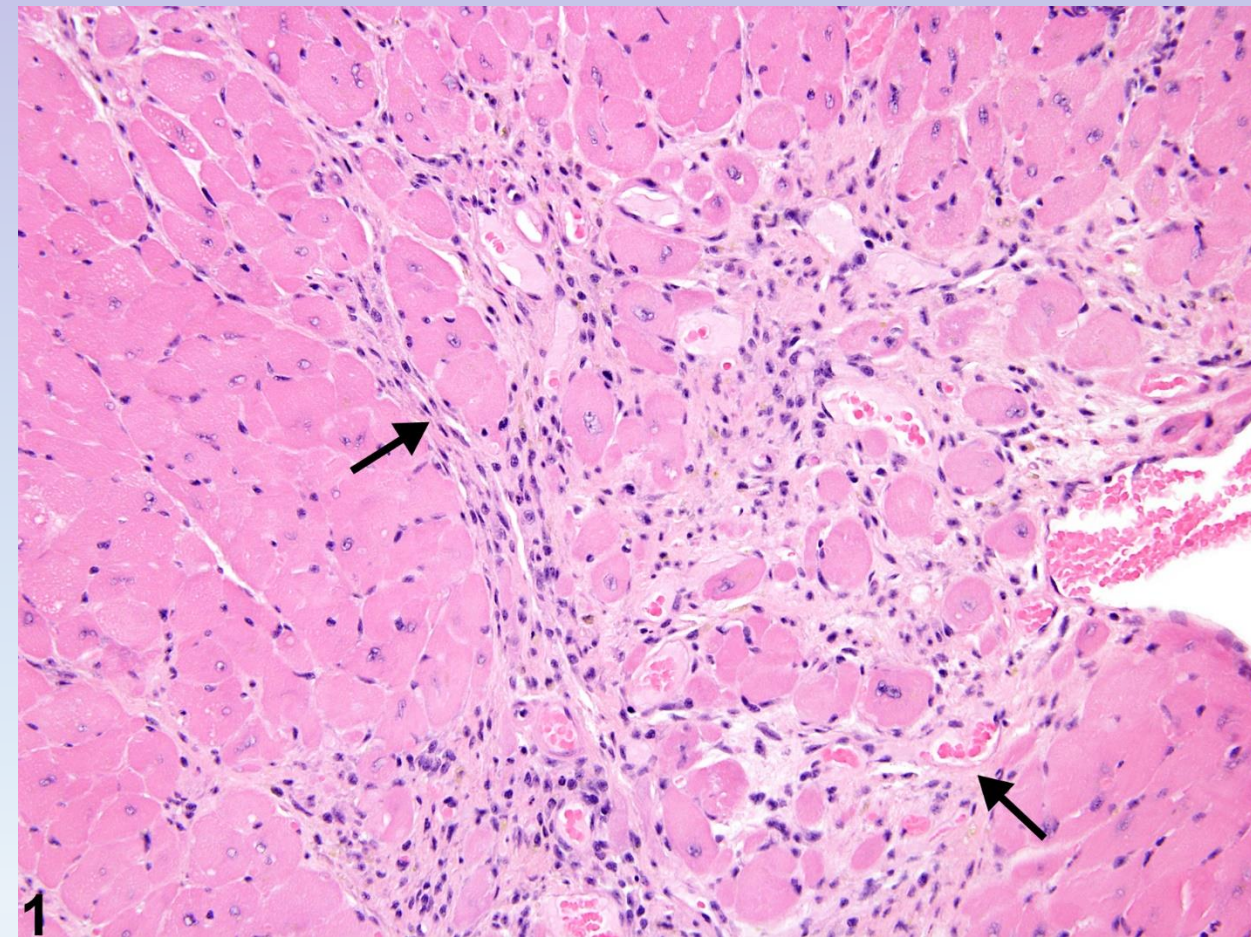
Опухоли легких



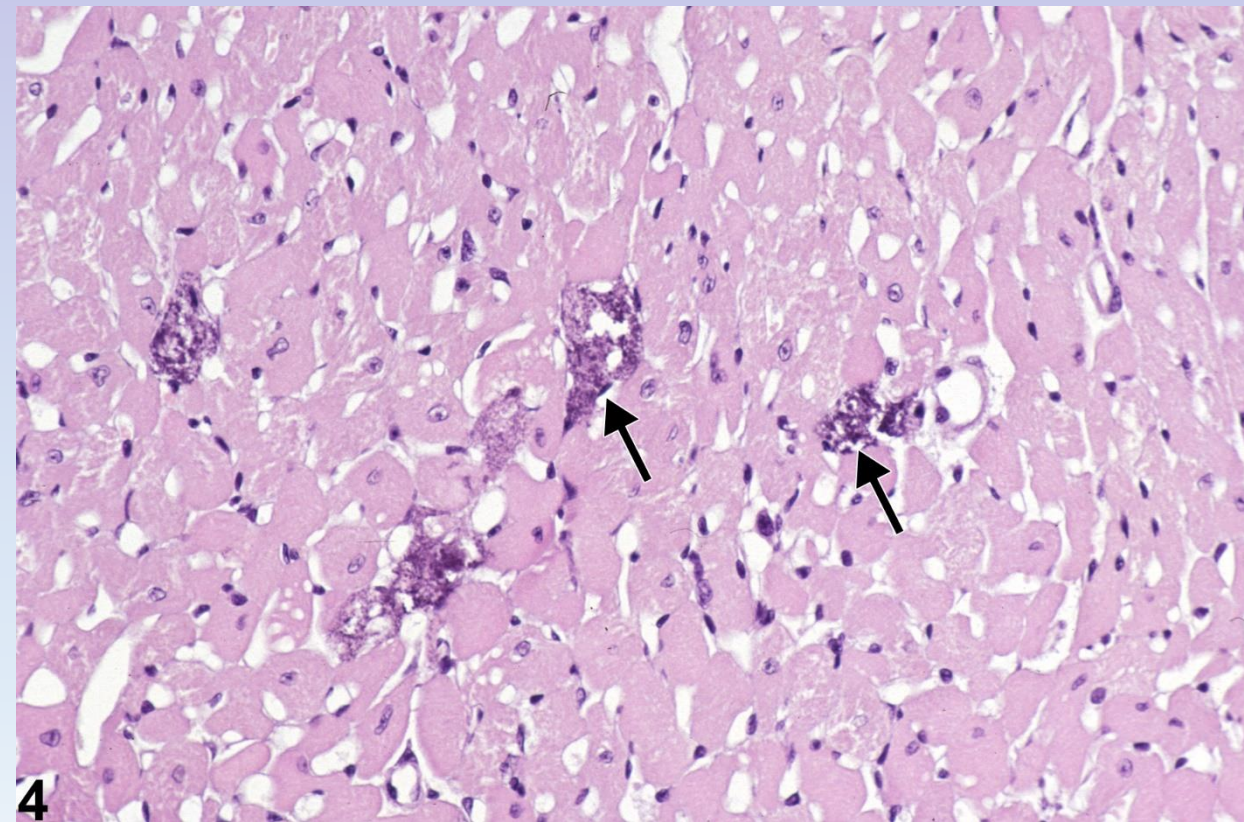
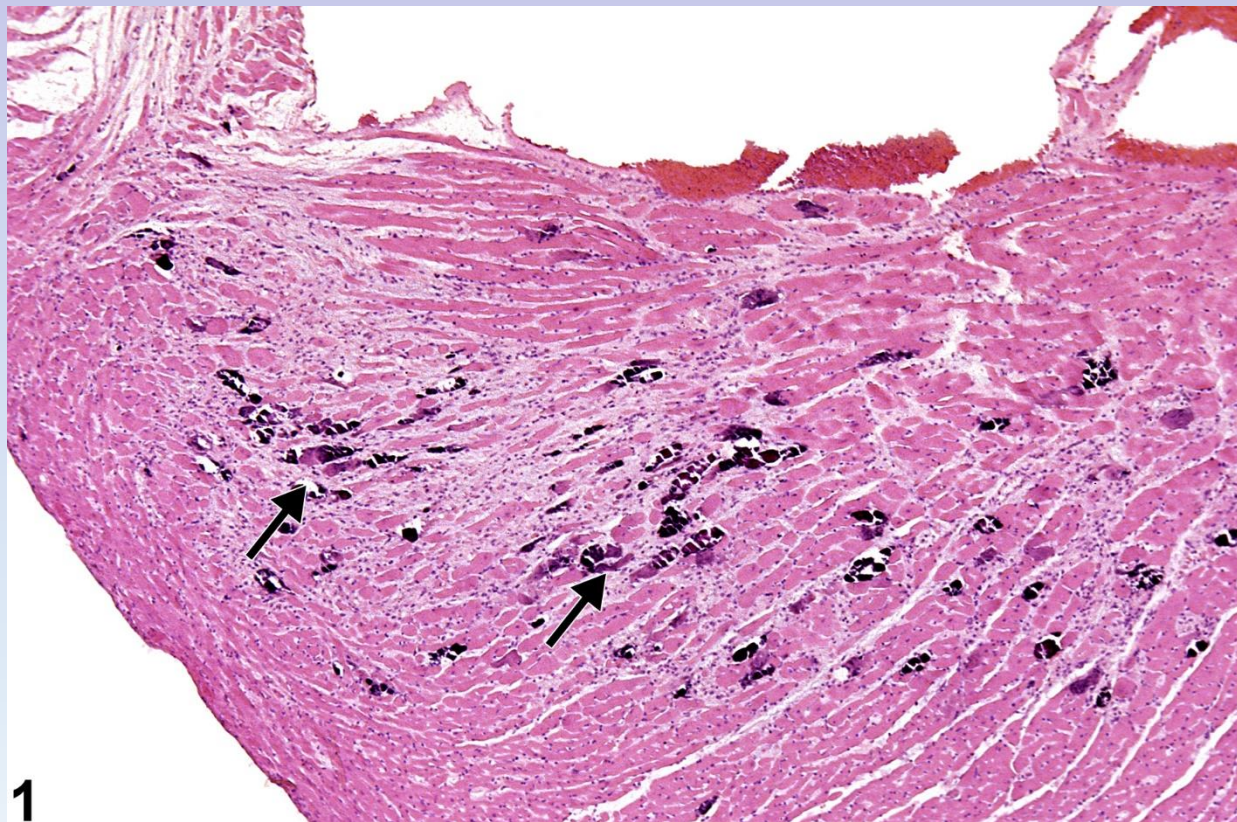
Сердечно-сосудистая система



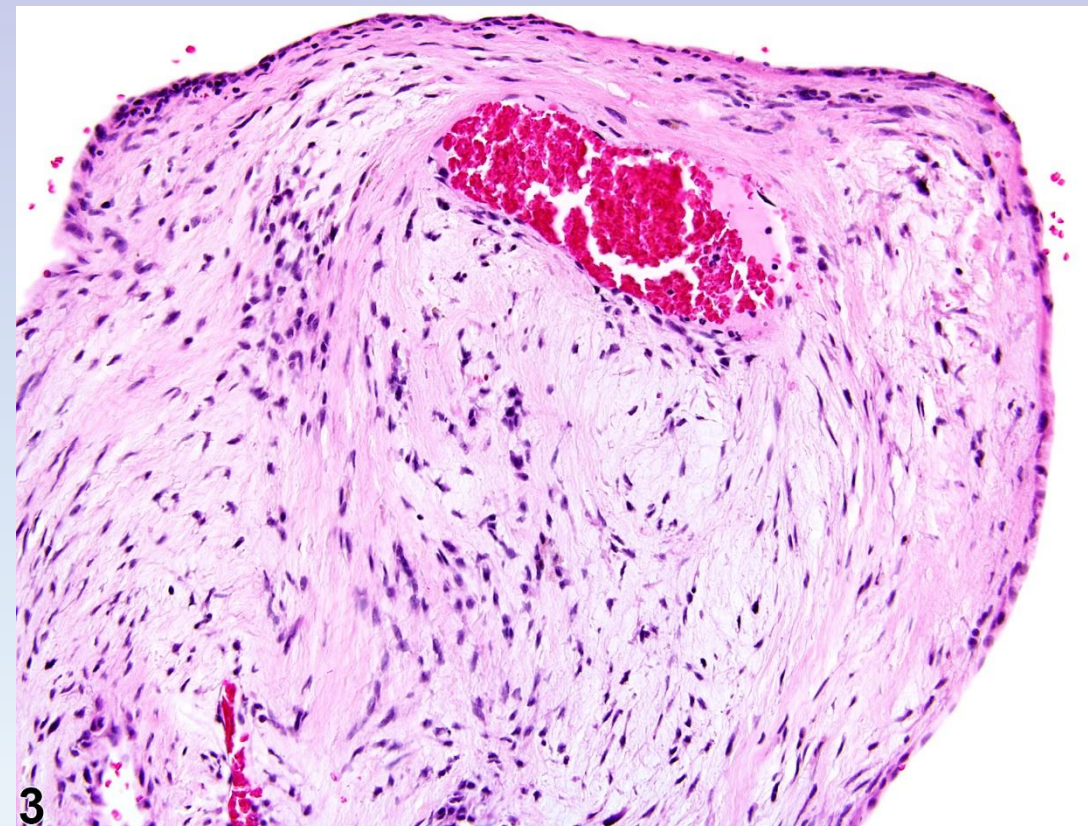
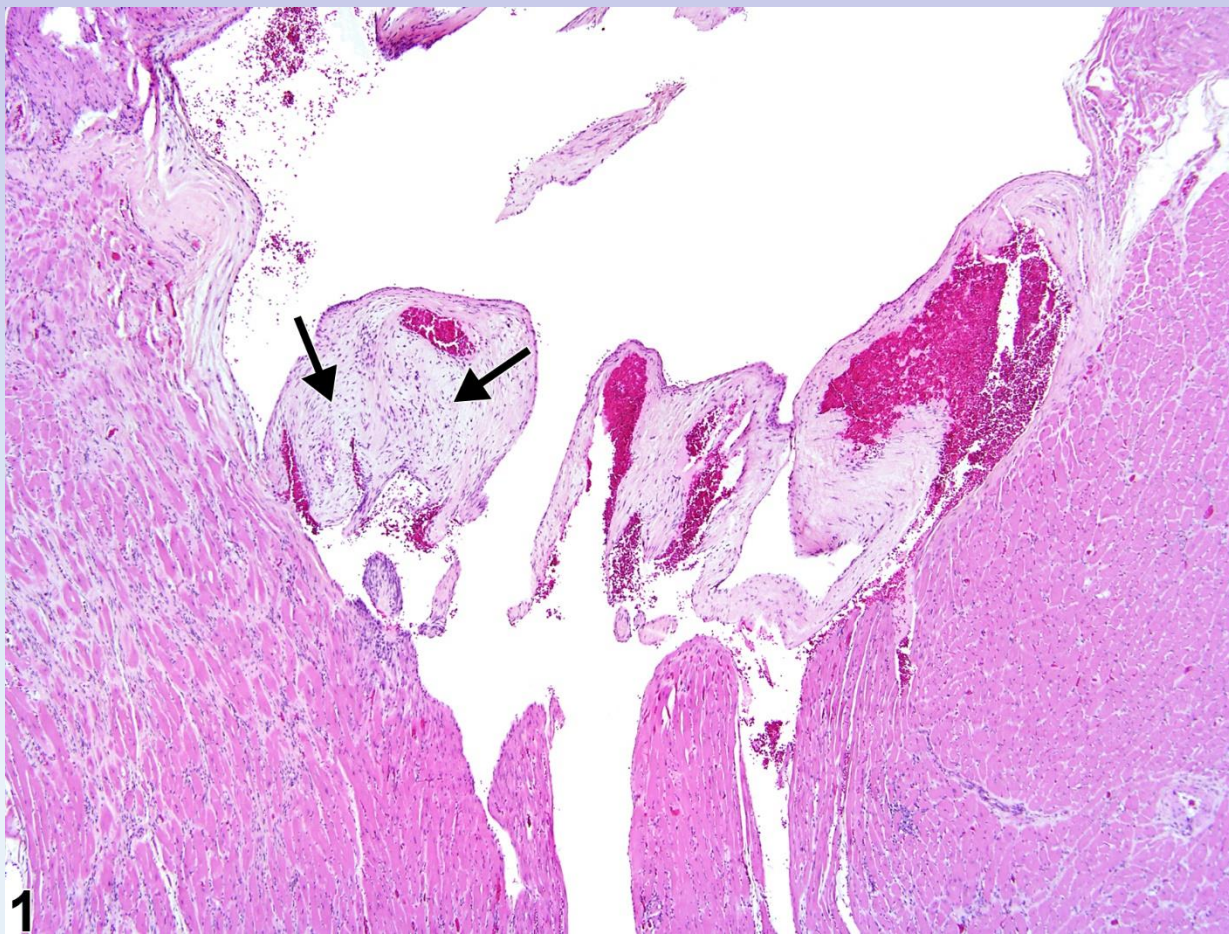
Кардиомиопатия



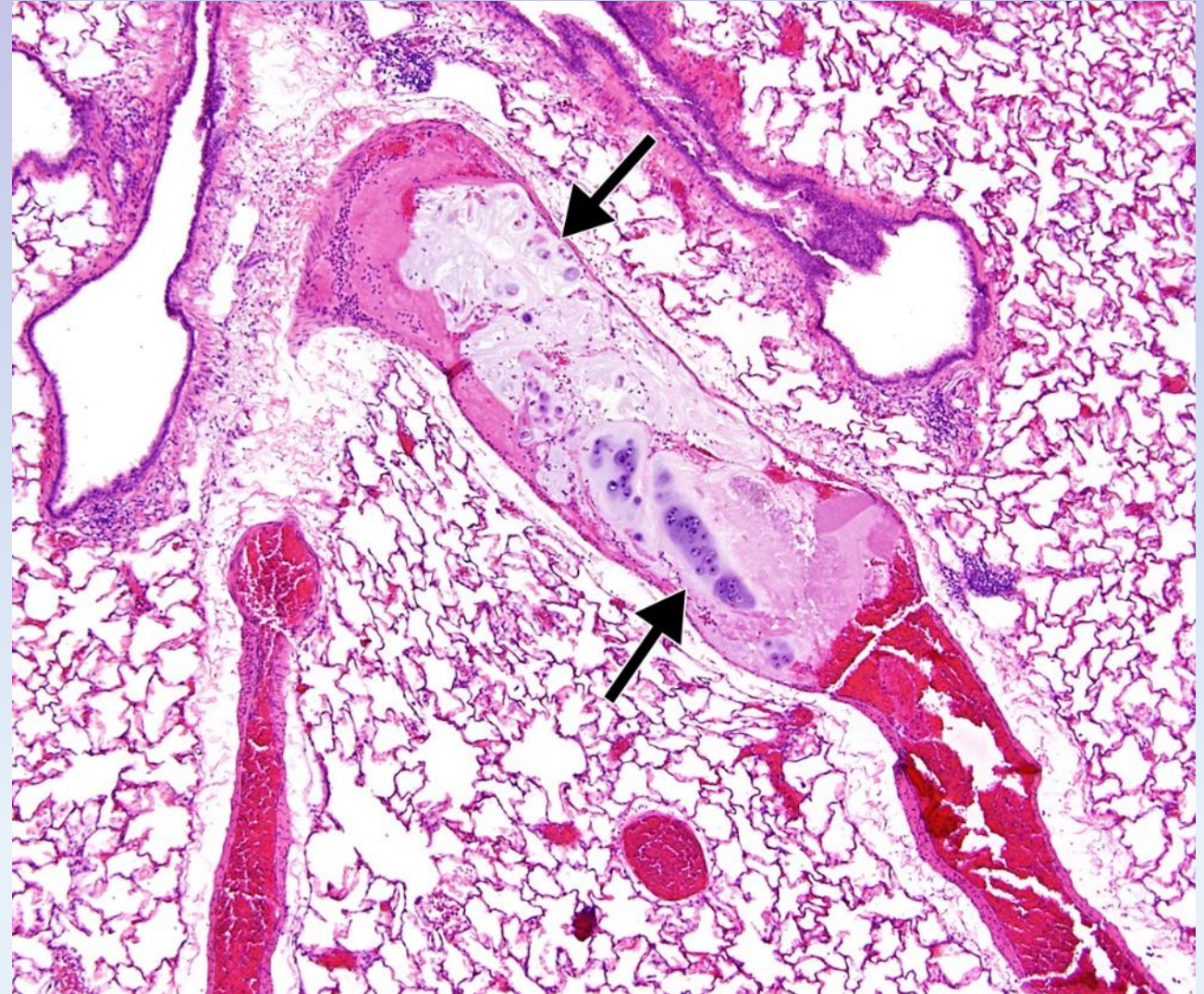
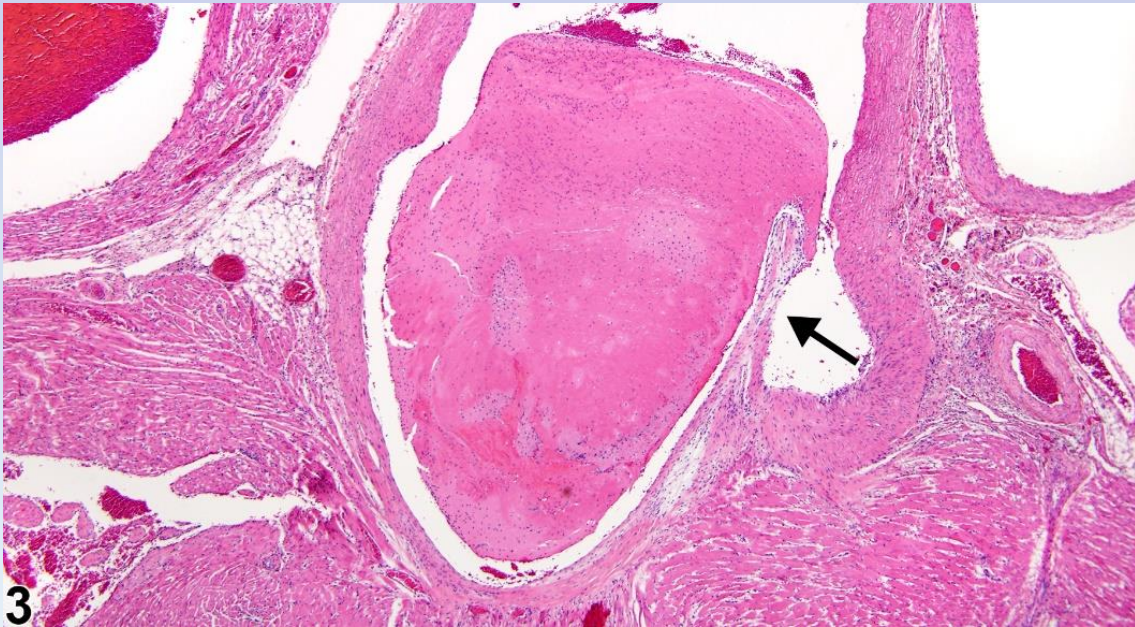
Минерализация миокарда



Эндокардиоз (миксоматозная дегенерация)

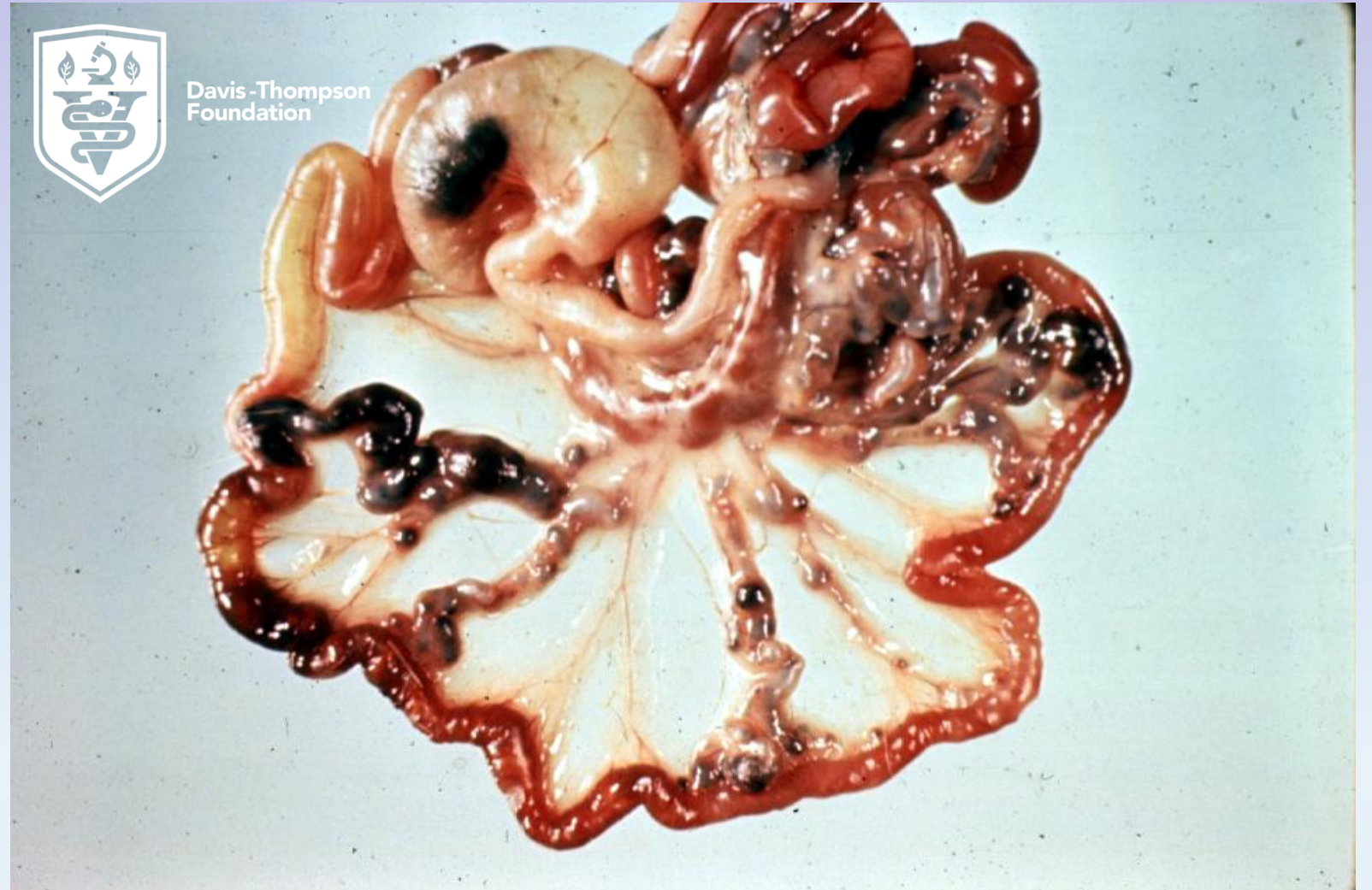


Тромбоз/эмболия

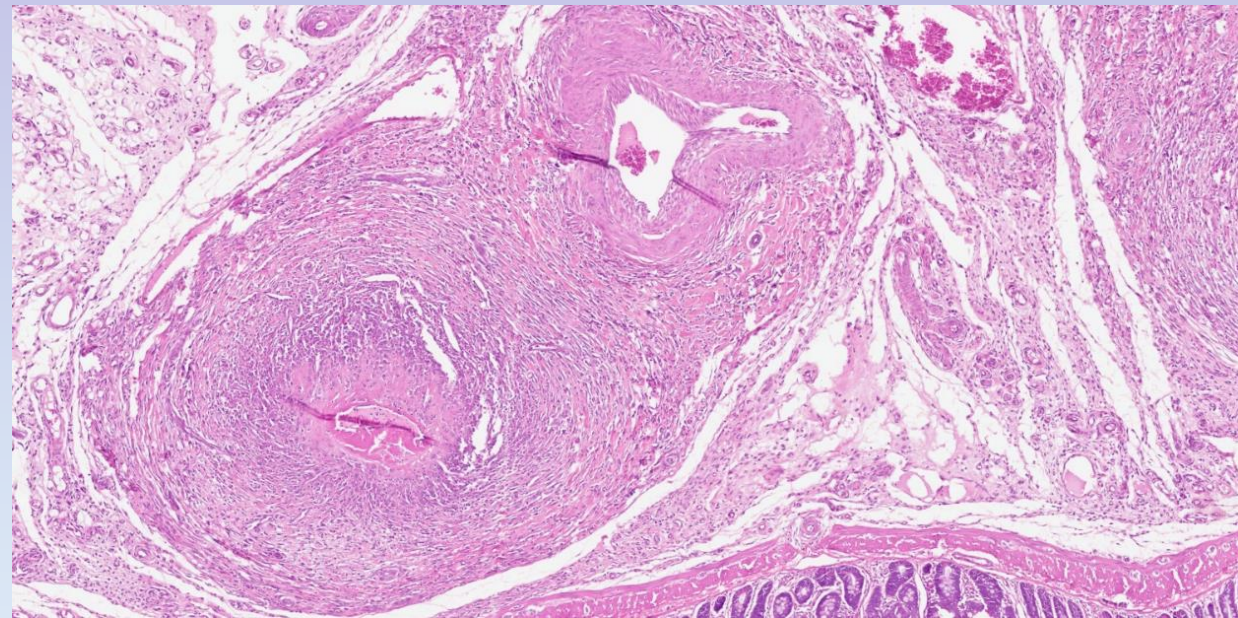
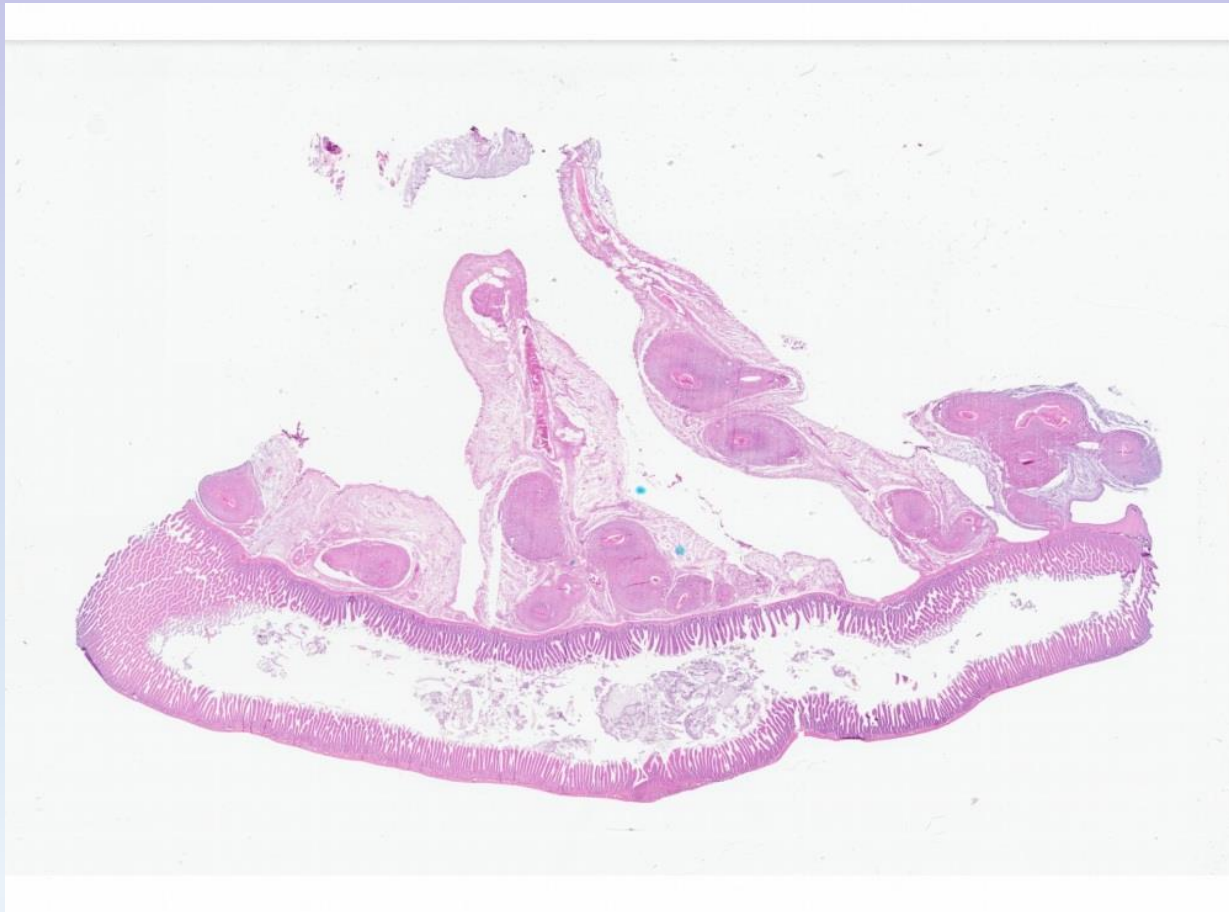


Нодулярный полиартериит

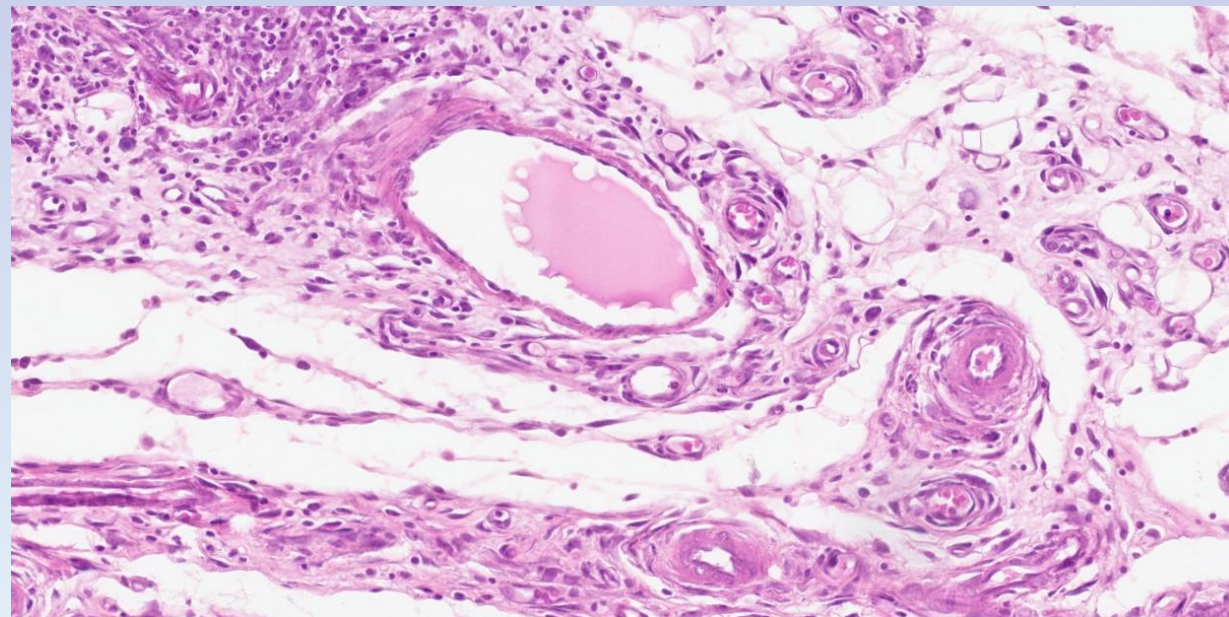
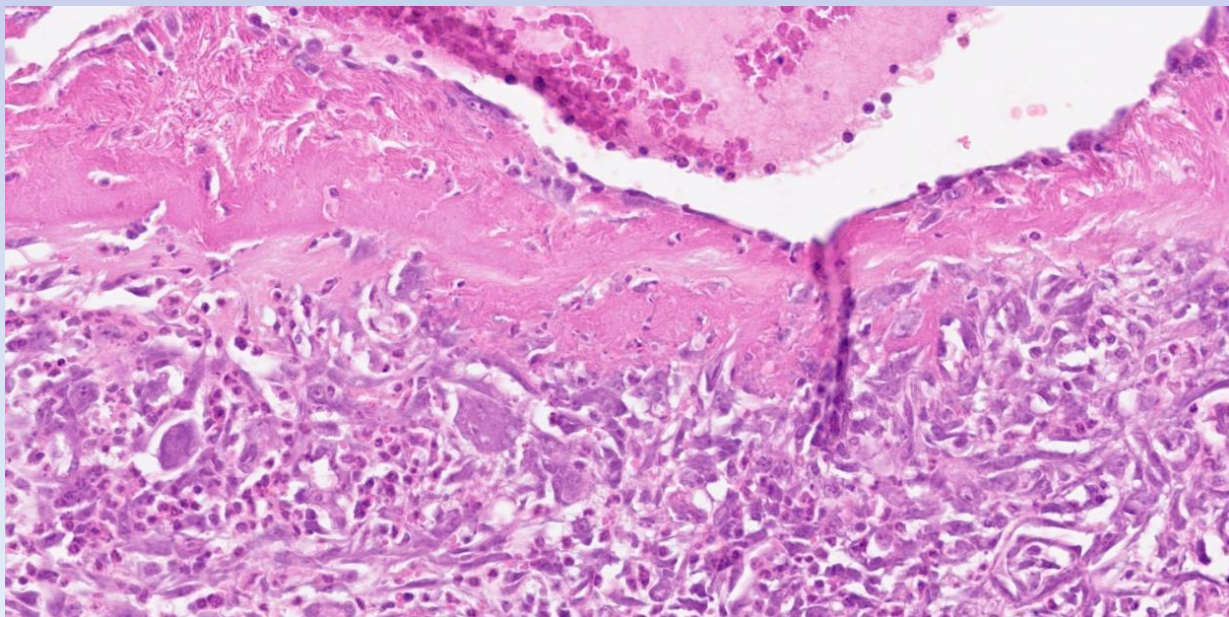
- Крысы.



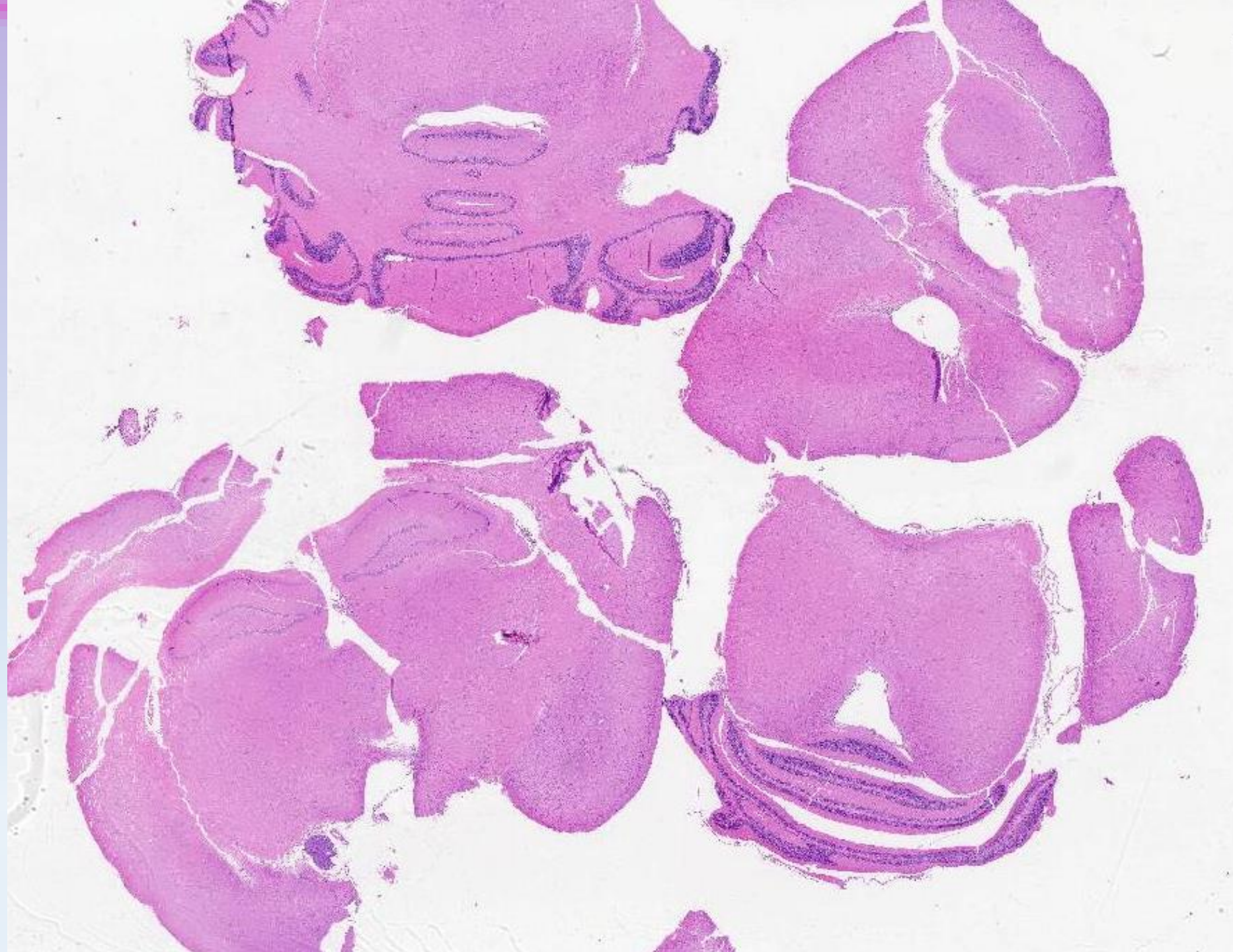
Нодулярный полиартериит



Нодулярный полиартериит



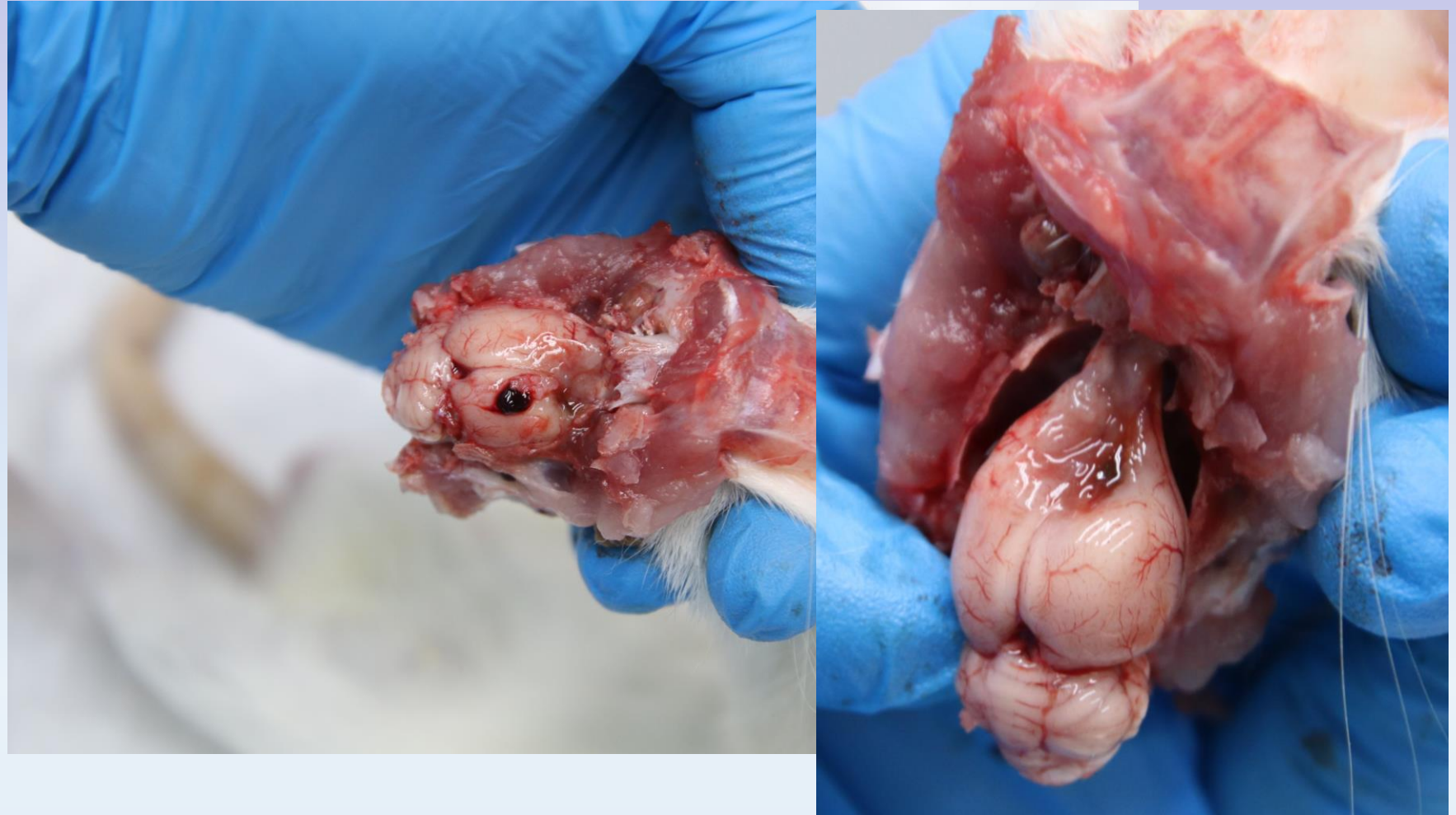
Нервная система



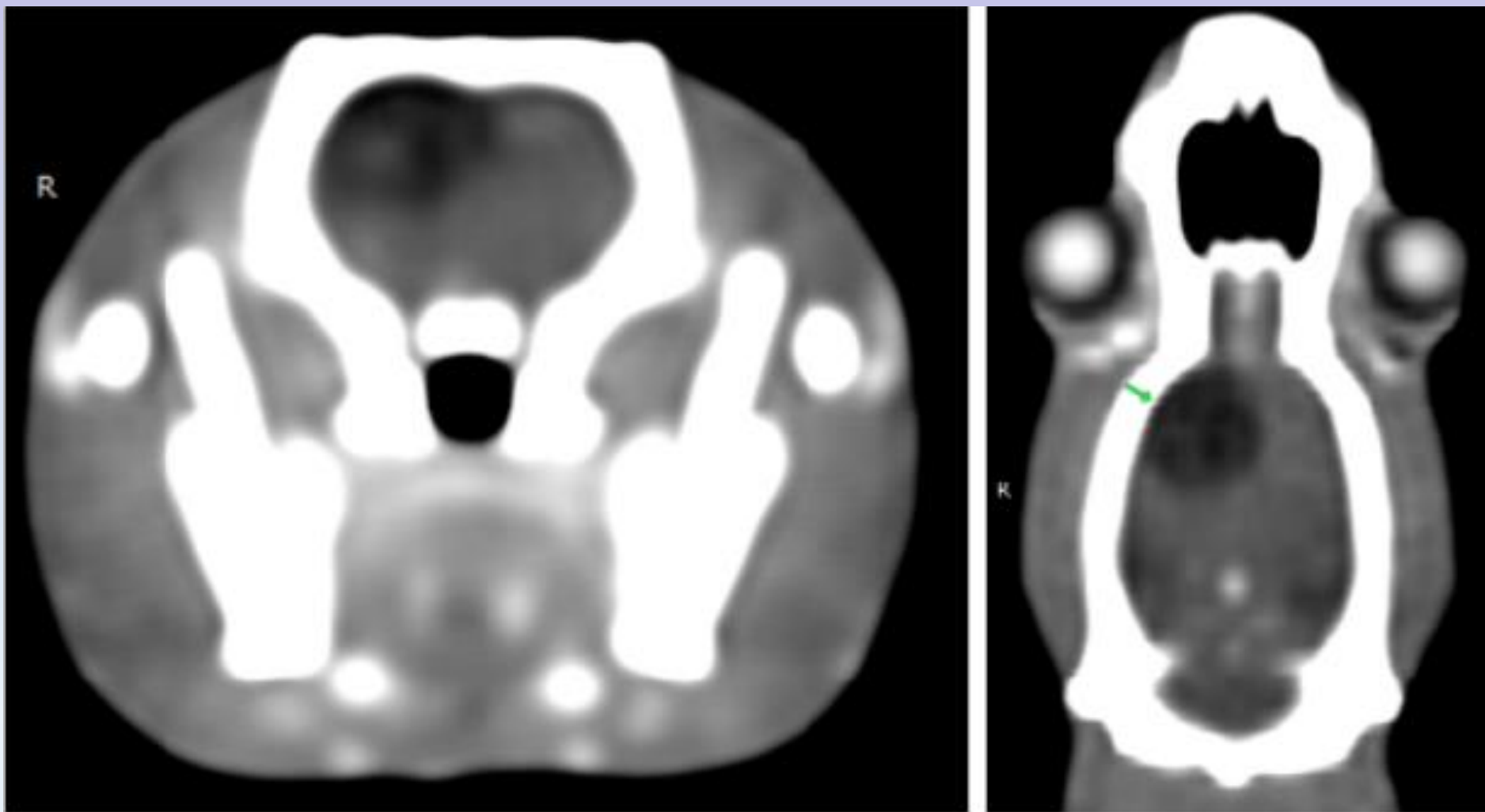
Новообразования

- Астроцитомы
- Олигодендроглиомы
- Медуллобластомы
- Гранулярноклеточная опухоль

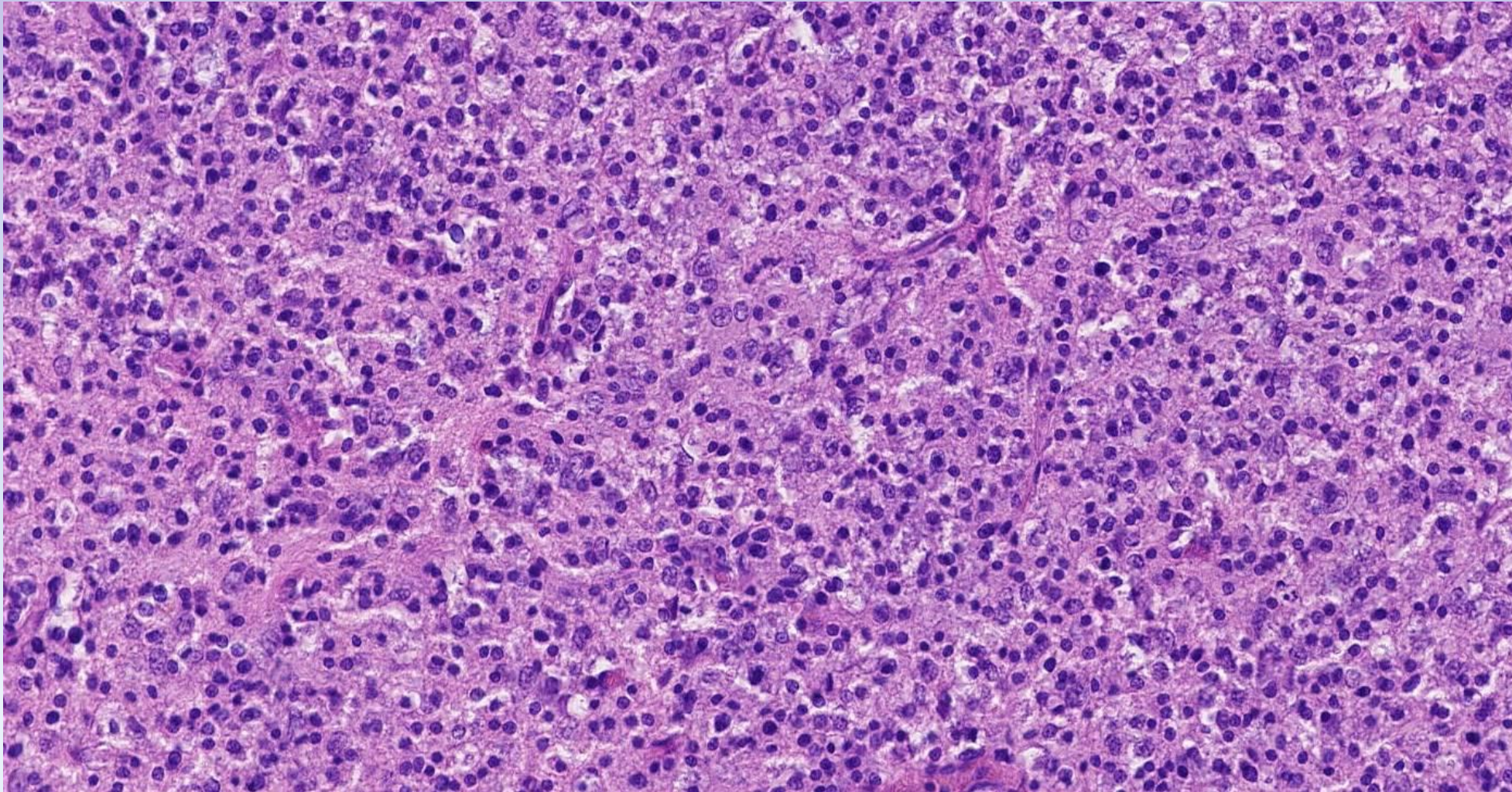
Глиома



Глиома

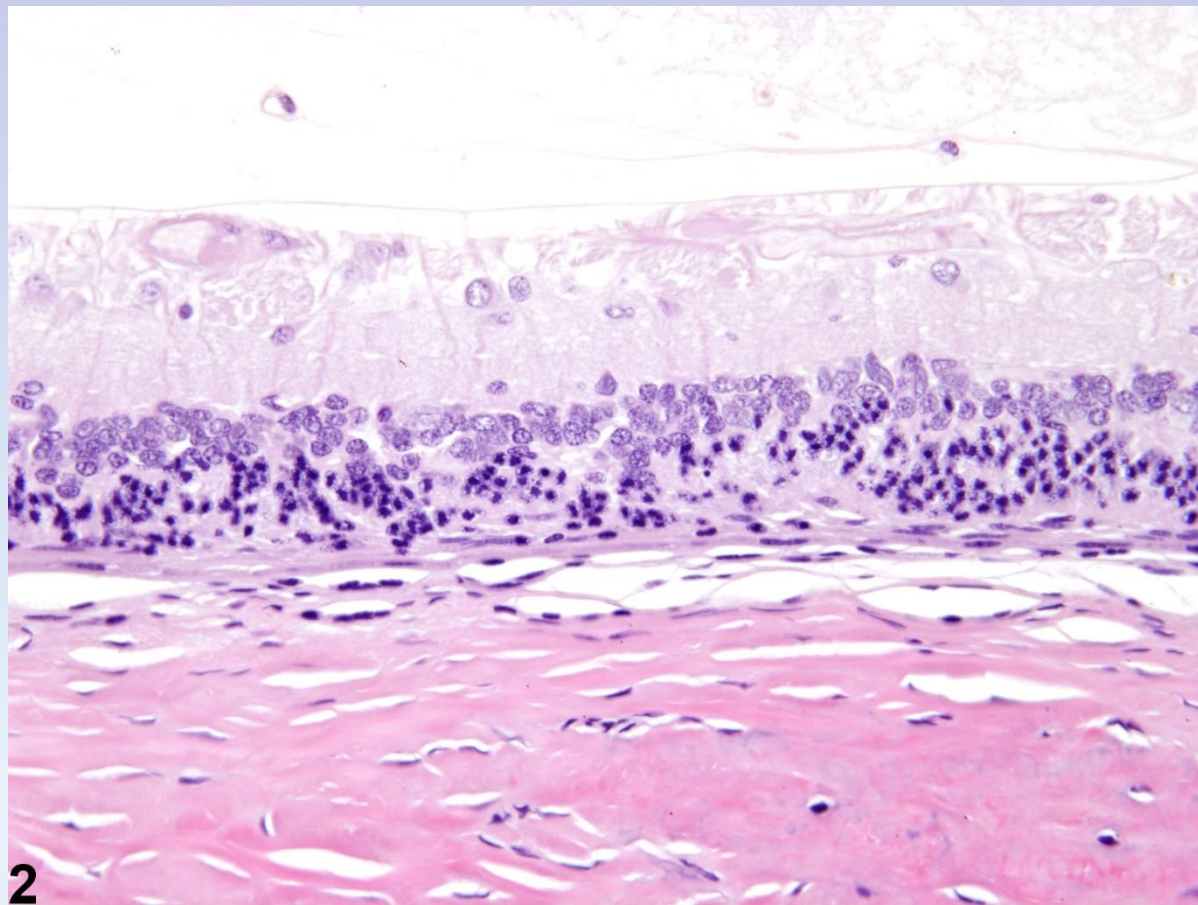


Глиома



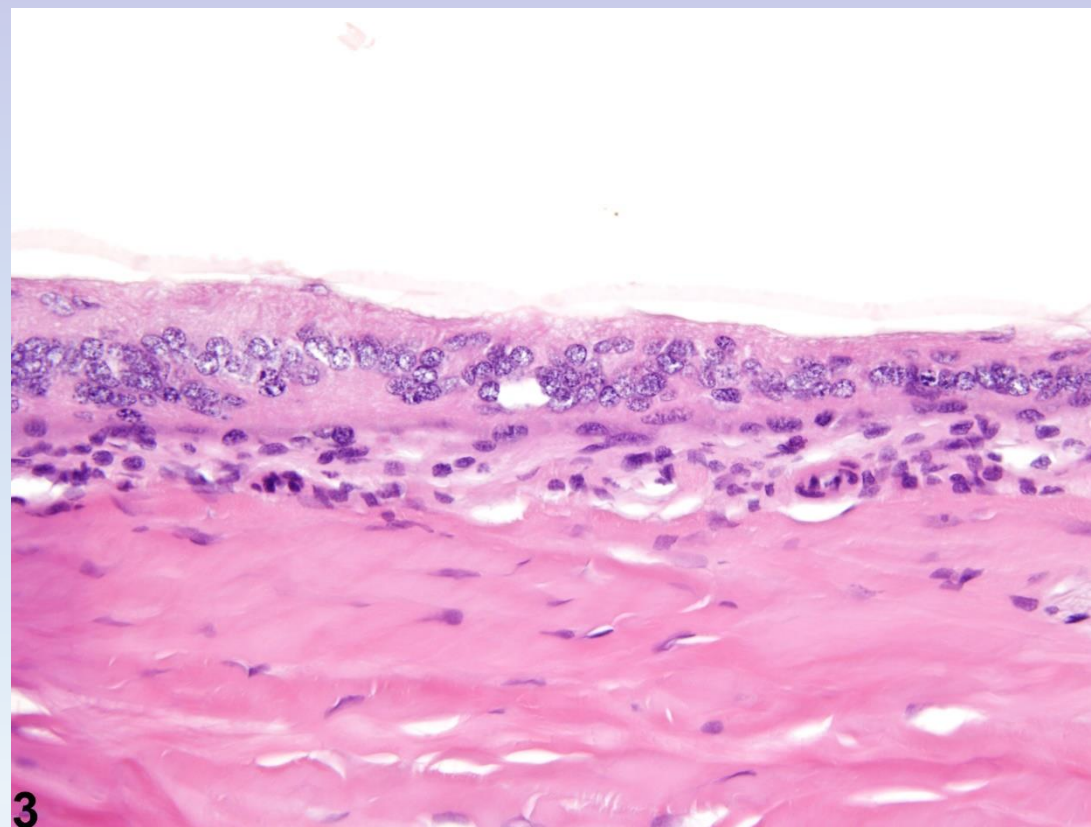
Органы чувств

Дегенерация сетчатки



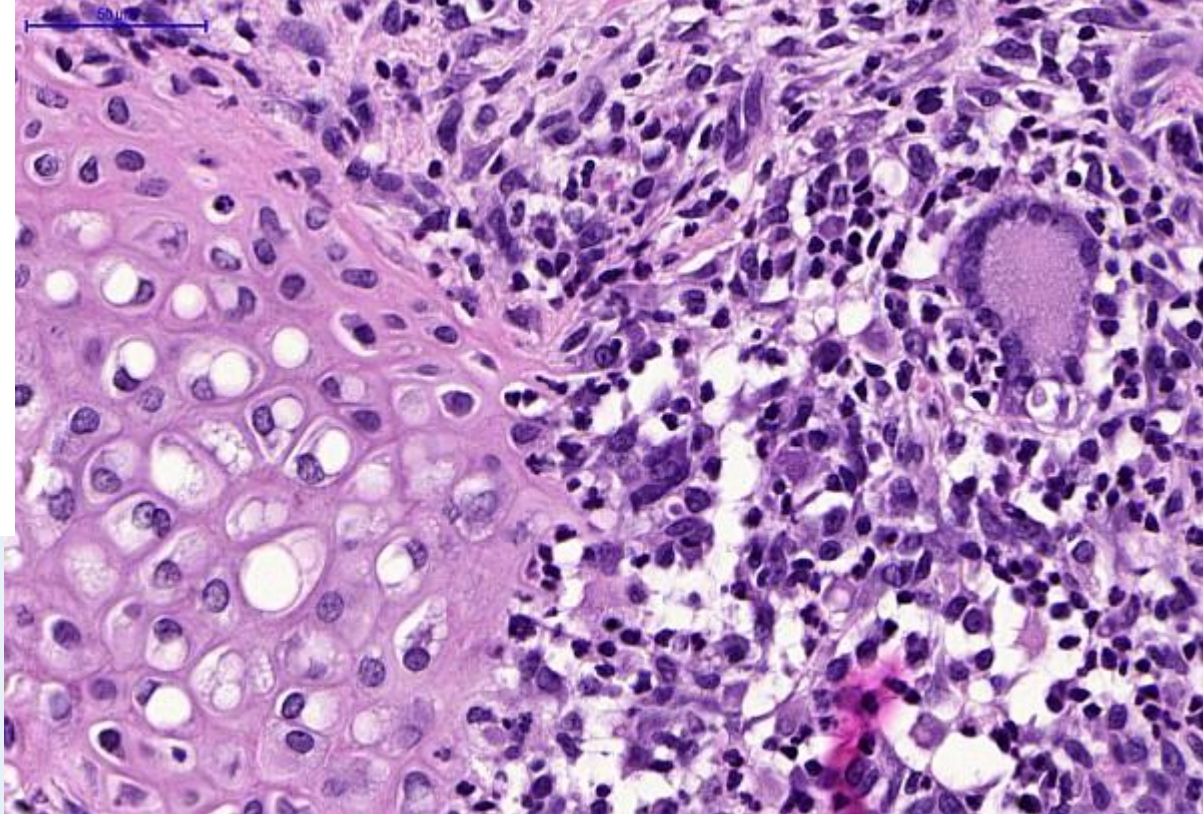
2

норма



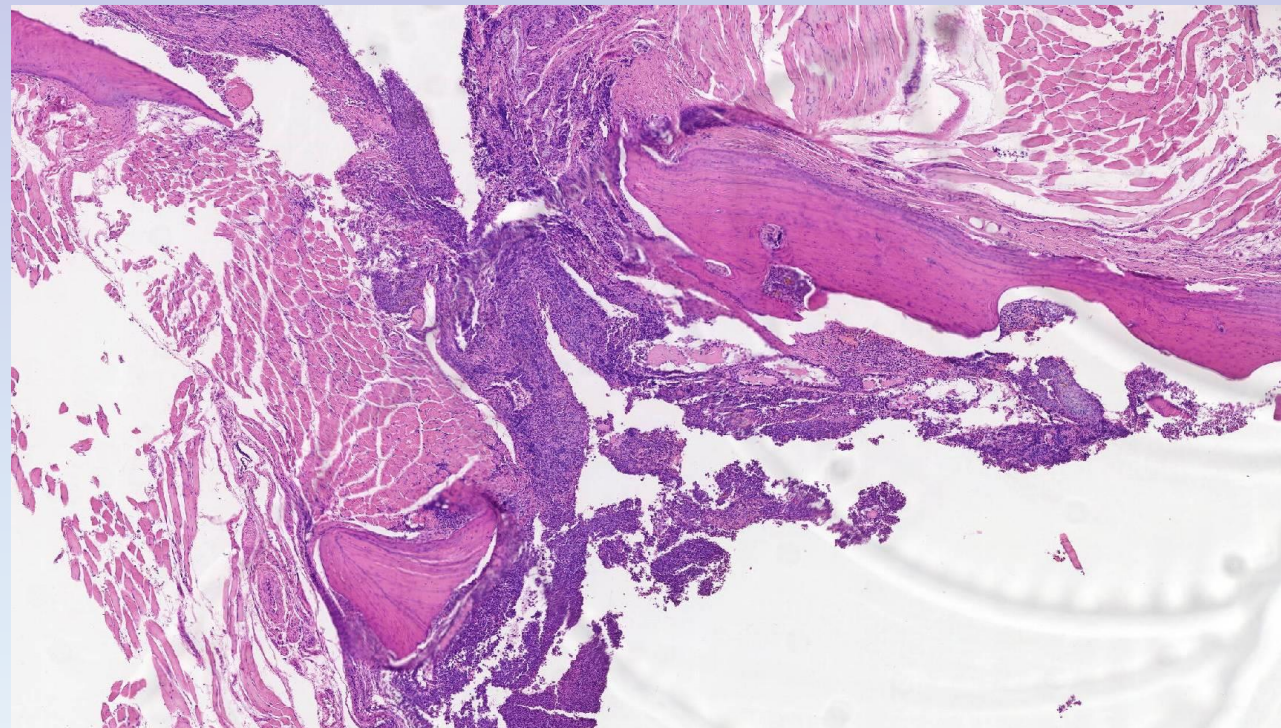
3

Аурикулярный хондрит



ESTP Case #19

Средний отит

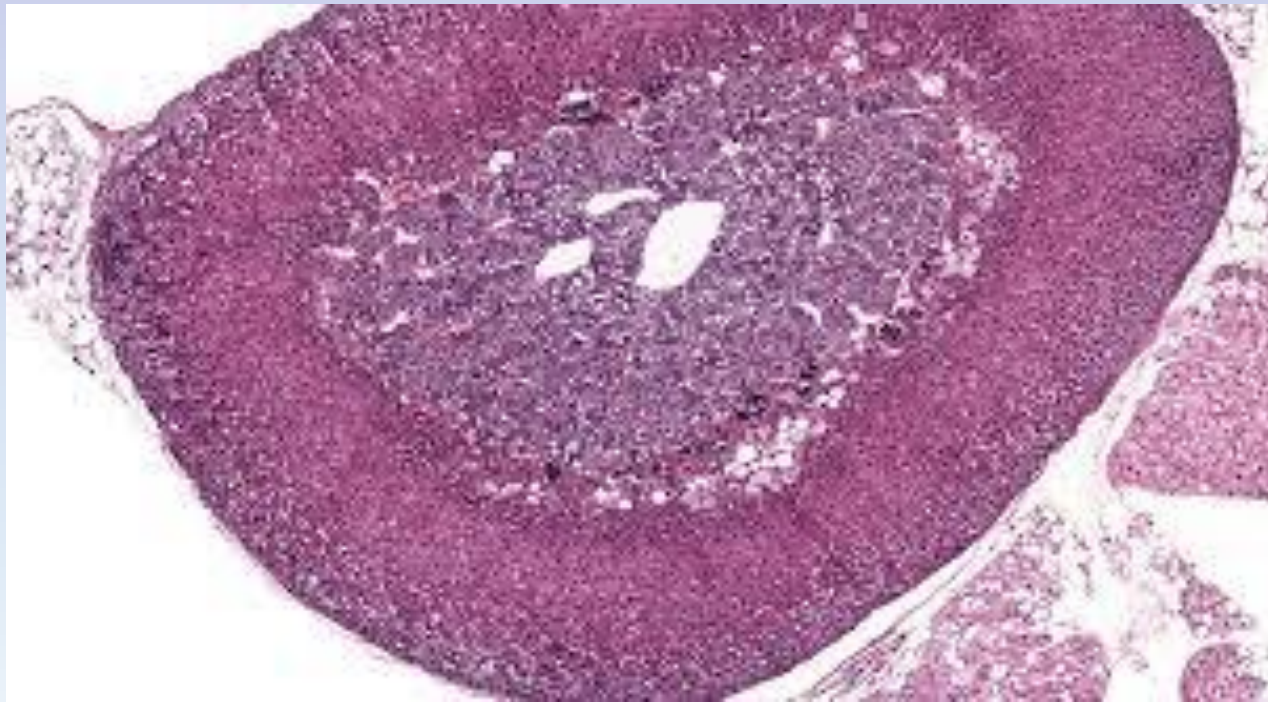


Эндокринная система

Надпочечники

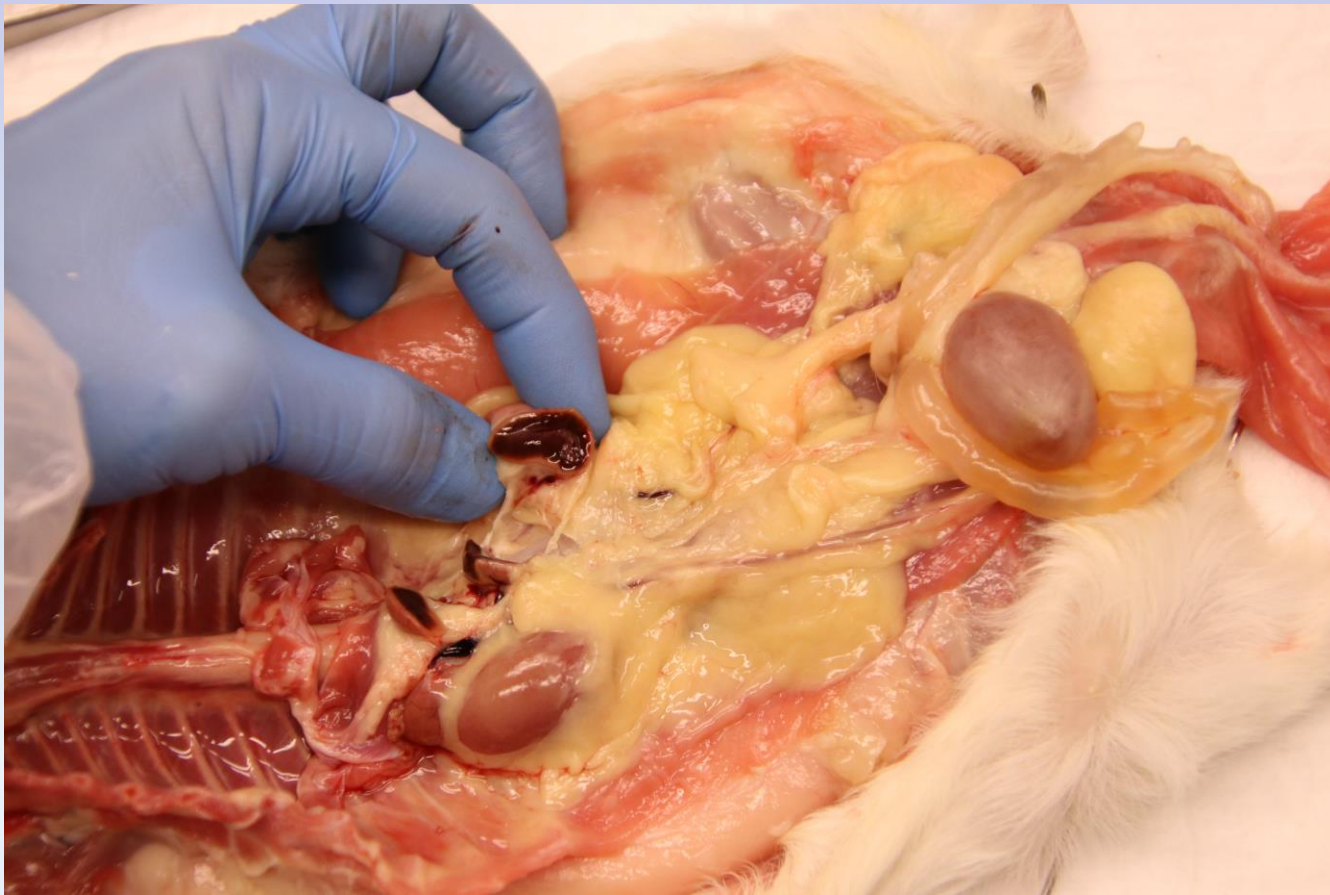
Мыши – крупнее у самочек

Мыши – X-зона (переходная зона)



Надпочечники

Морские свинки – большой относительный размер



Опухоли гипофиза

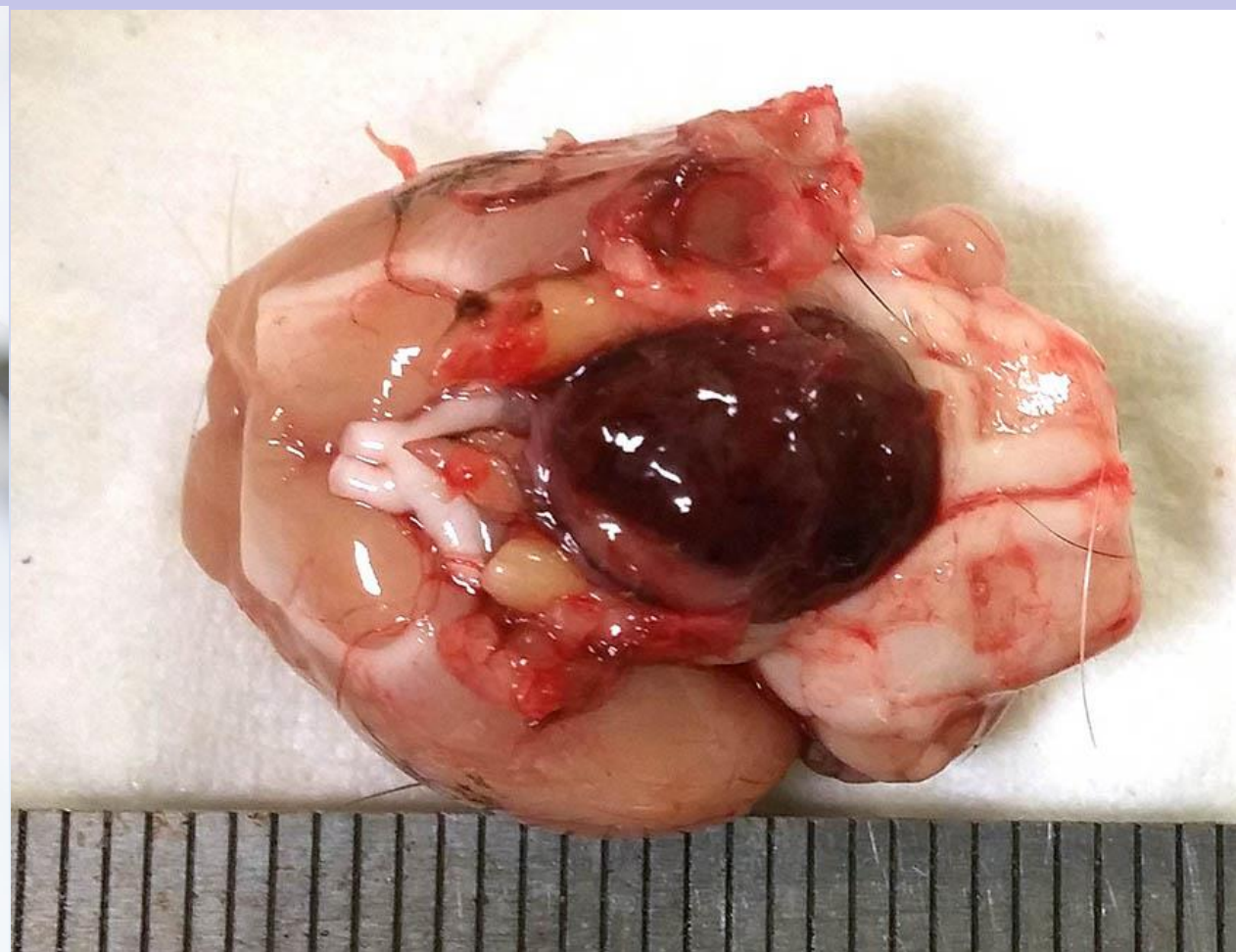
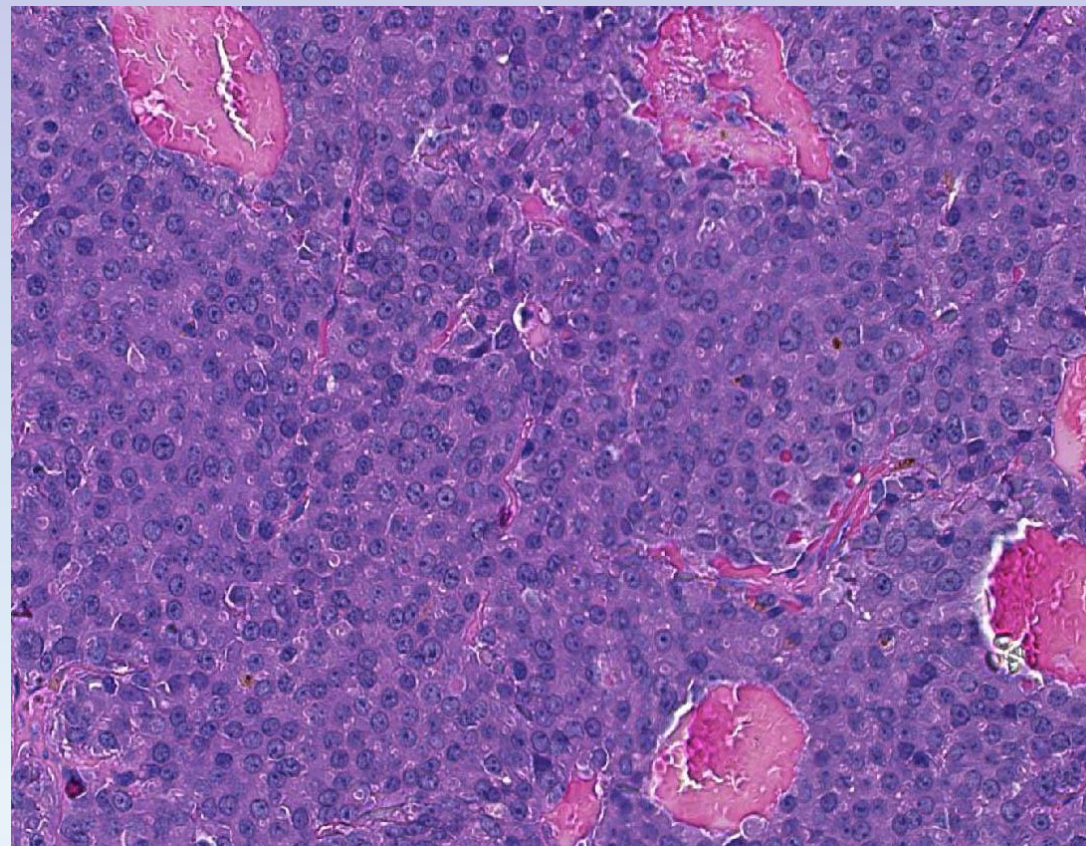
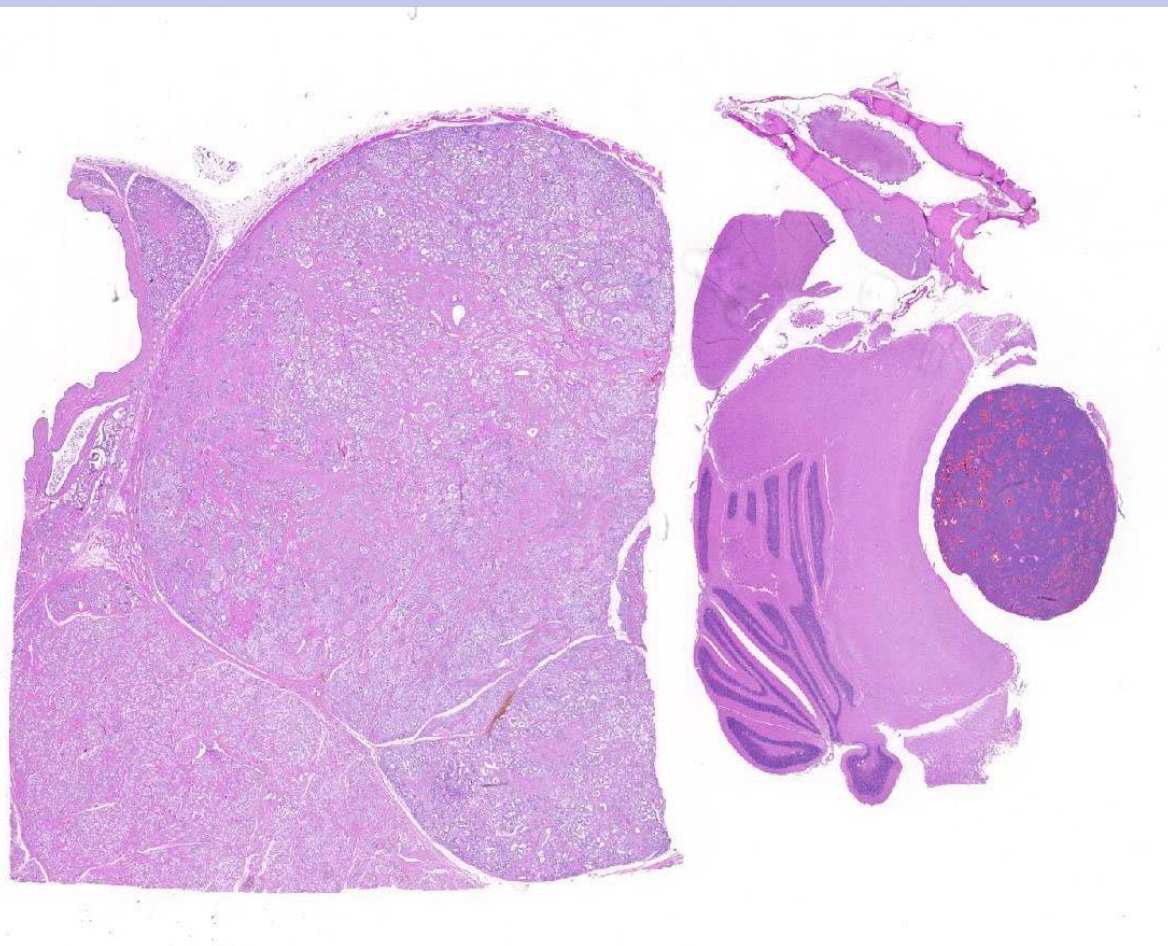


Photo courtesy of: Department of Veterinary Resources, Weizmann Institute, Rehovot 76100, Israel, <http://www.weizmann.ac.il/vet/>)

Опухоли гипофиза

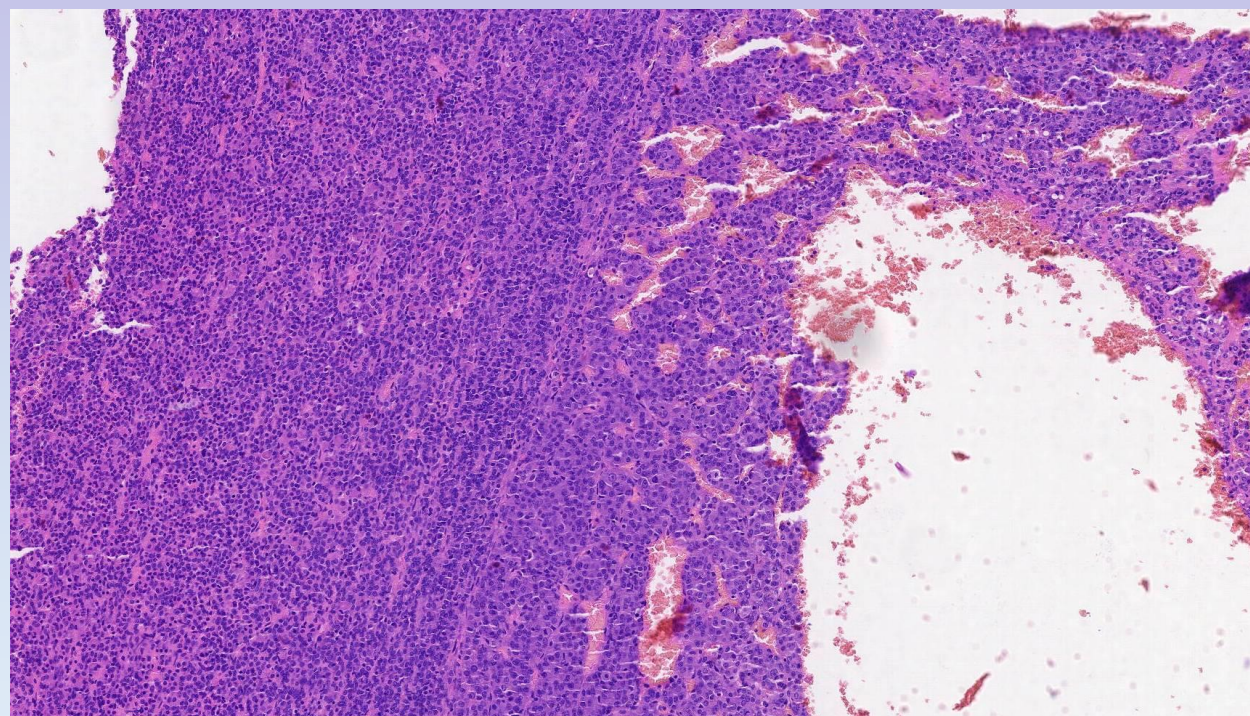
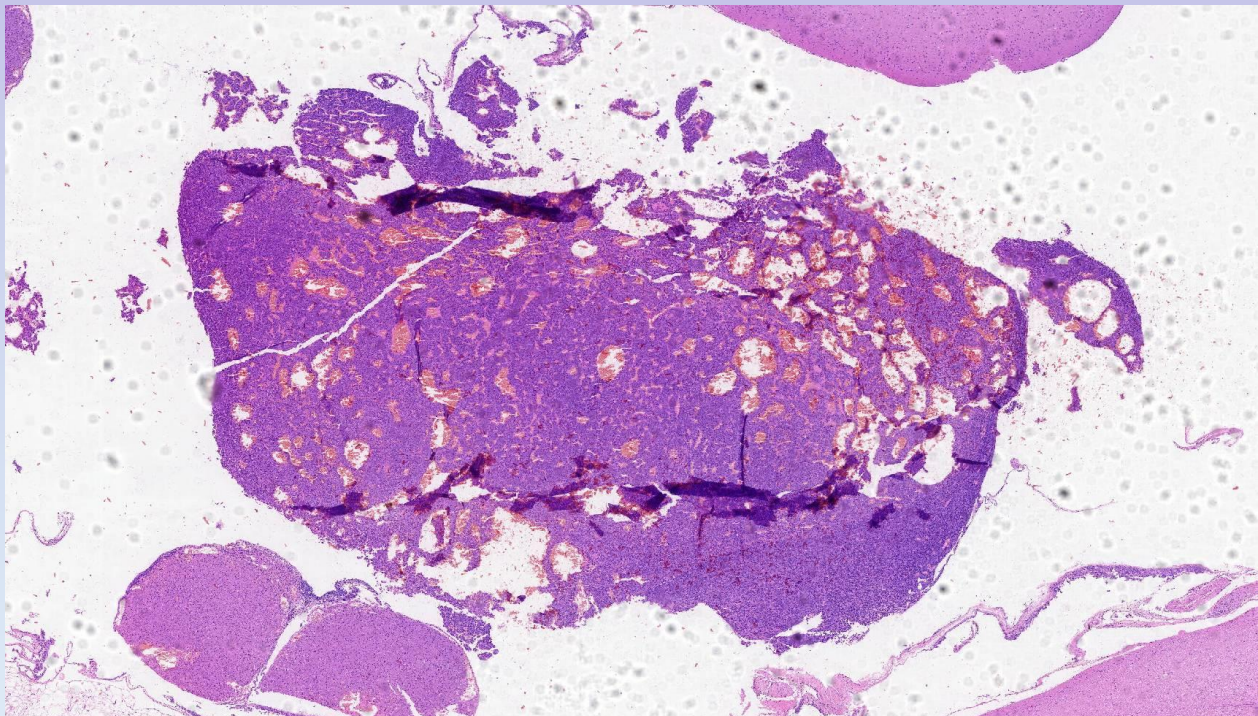


Опухоли гипофиза

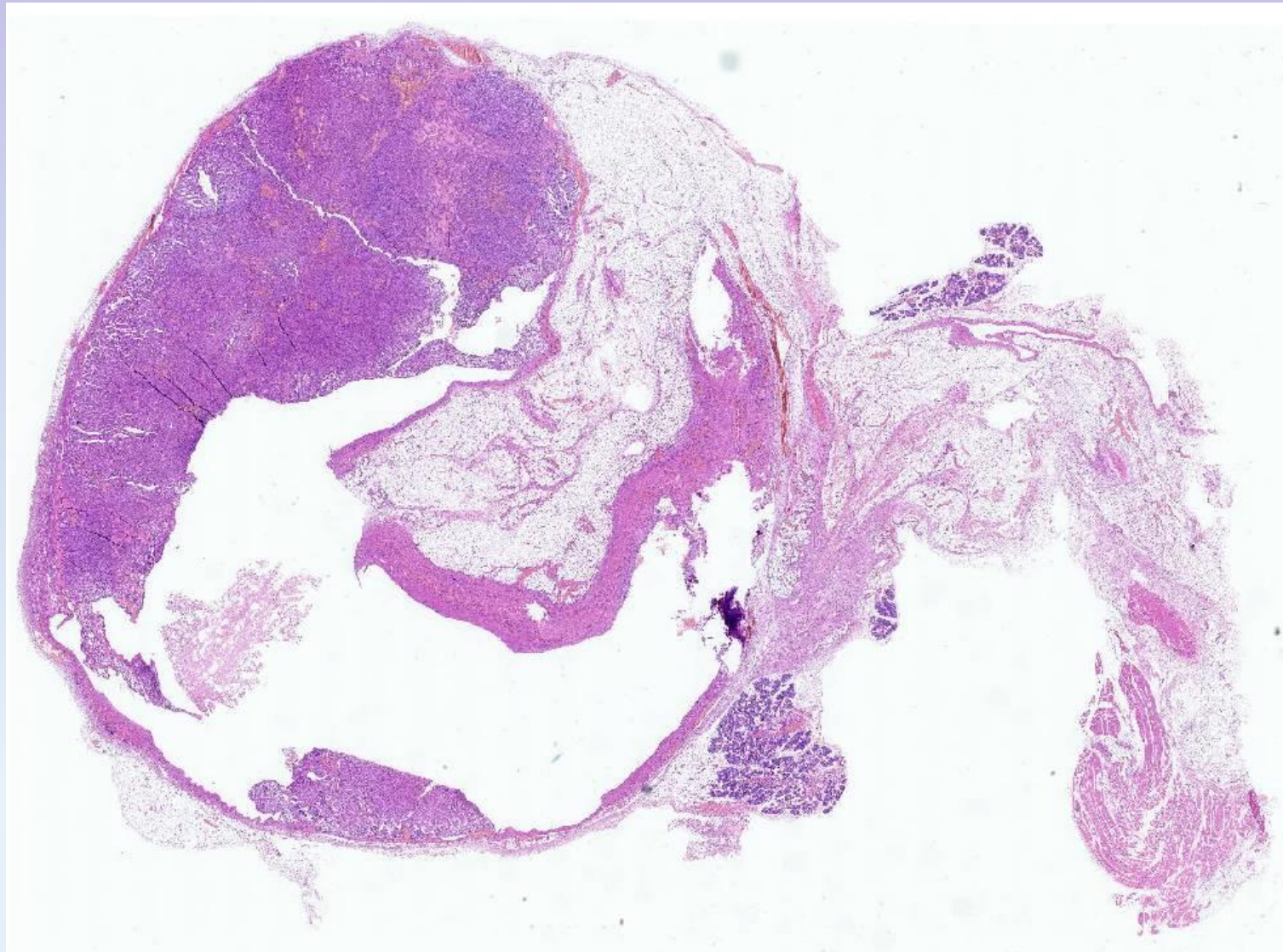


Photo courtesy of: Department of Veterinary Resources, Weizmann Institute, Rehovot 76100, Israel, <http://www.weizmann.ac.il/vet/>)

Опухоли гипофиза



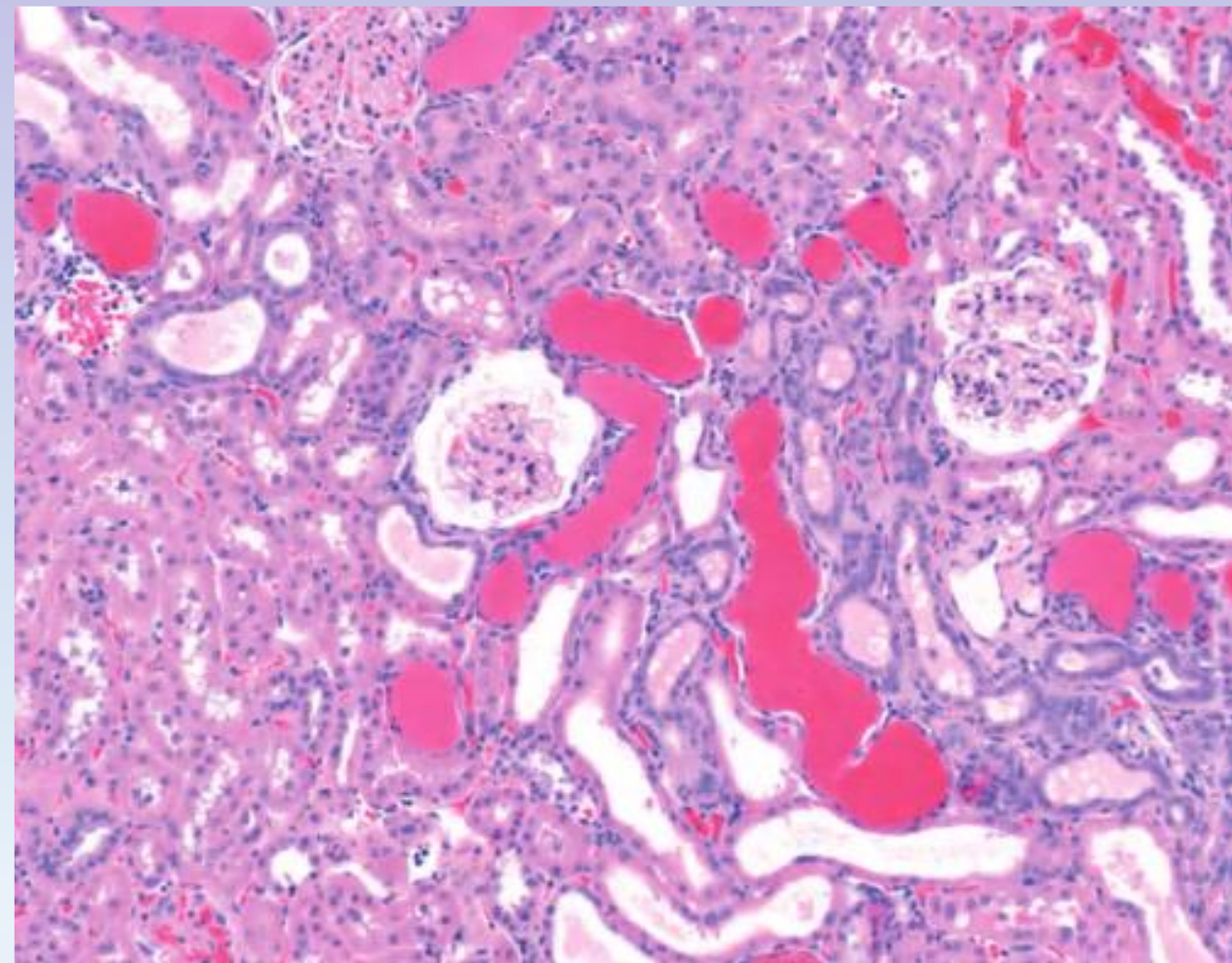
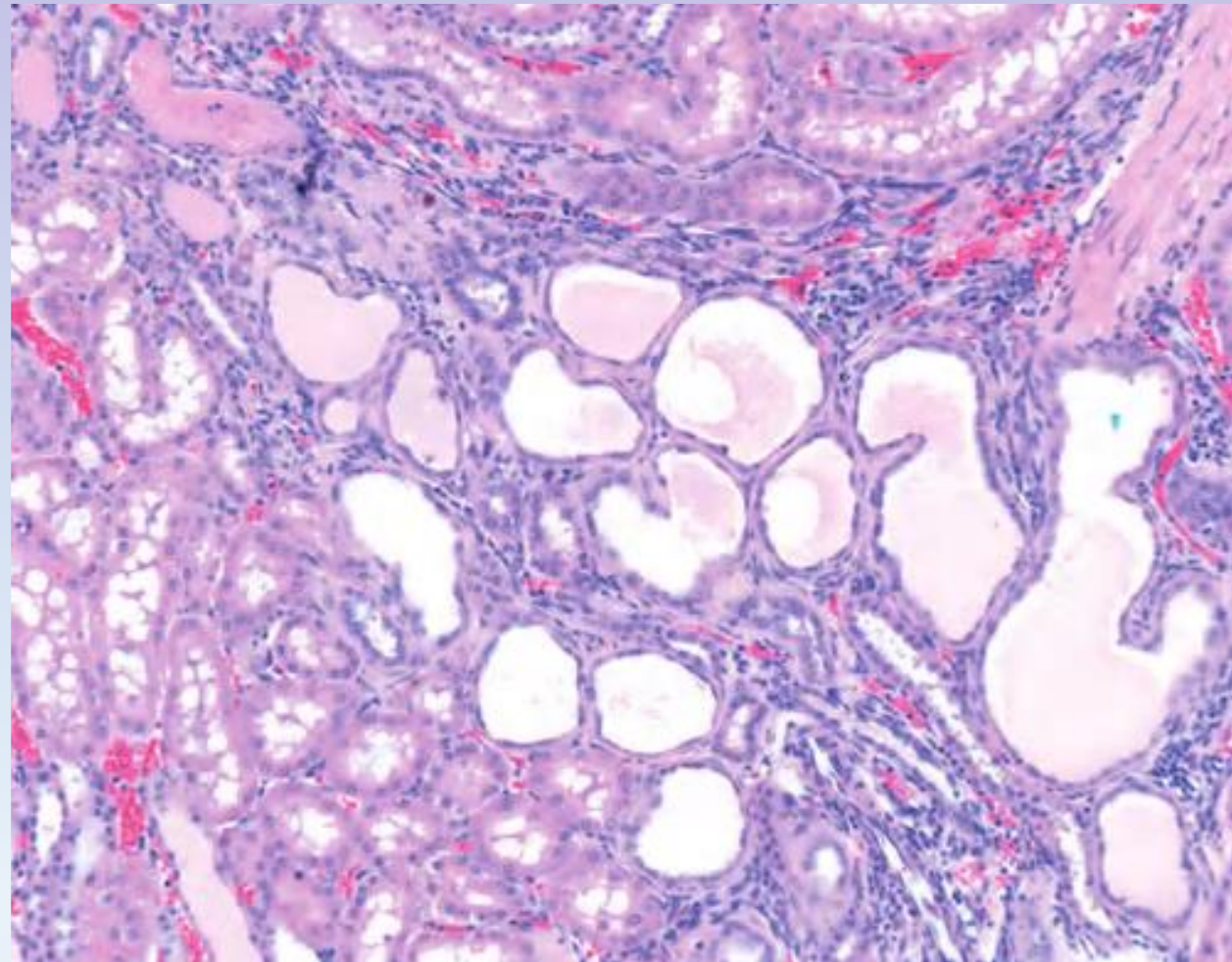
Карцинома щитовидной железы



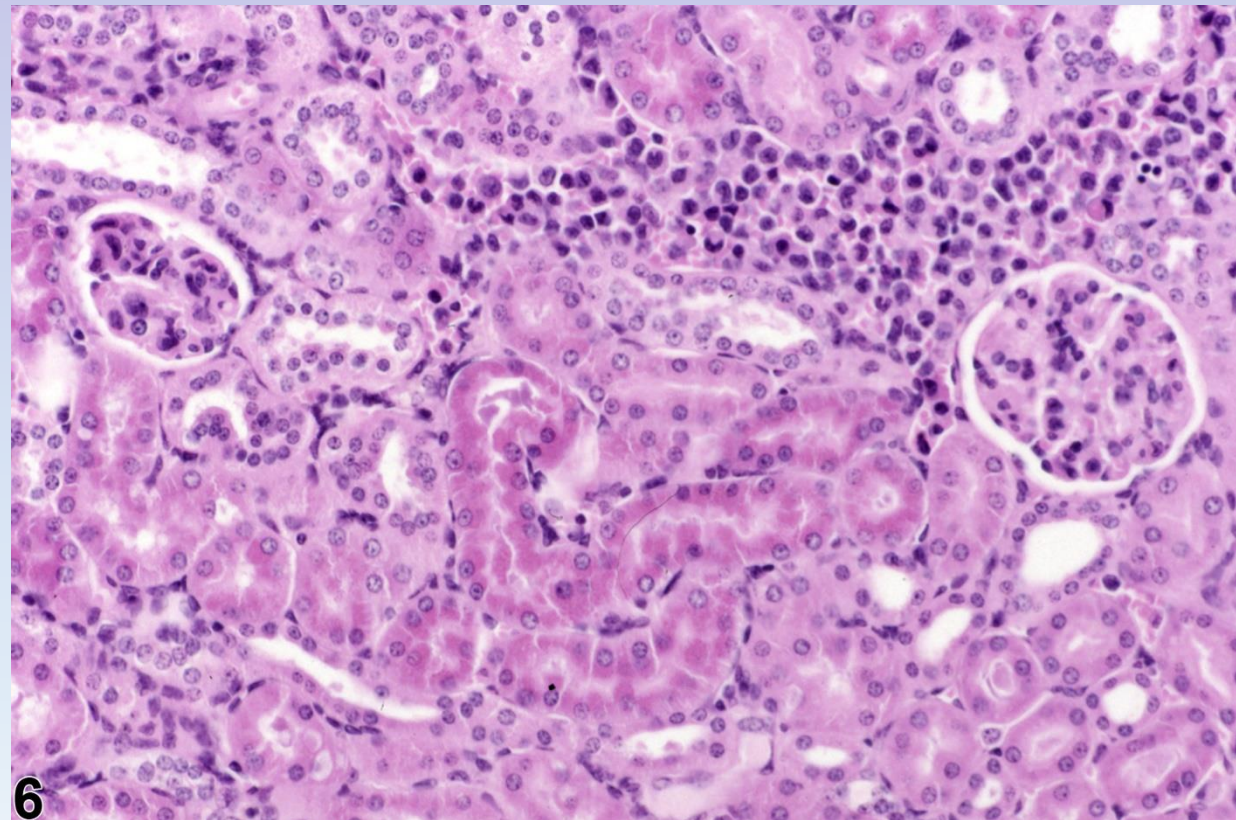
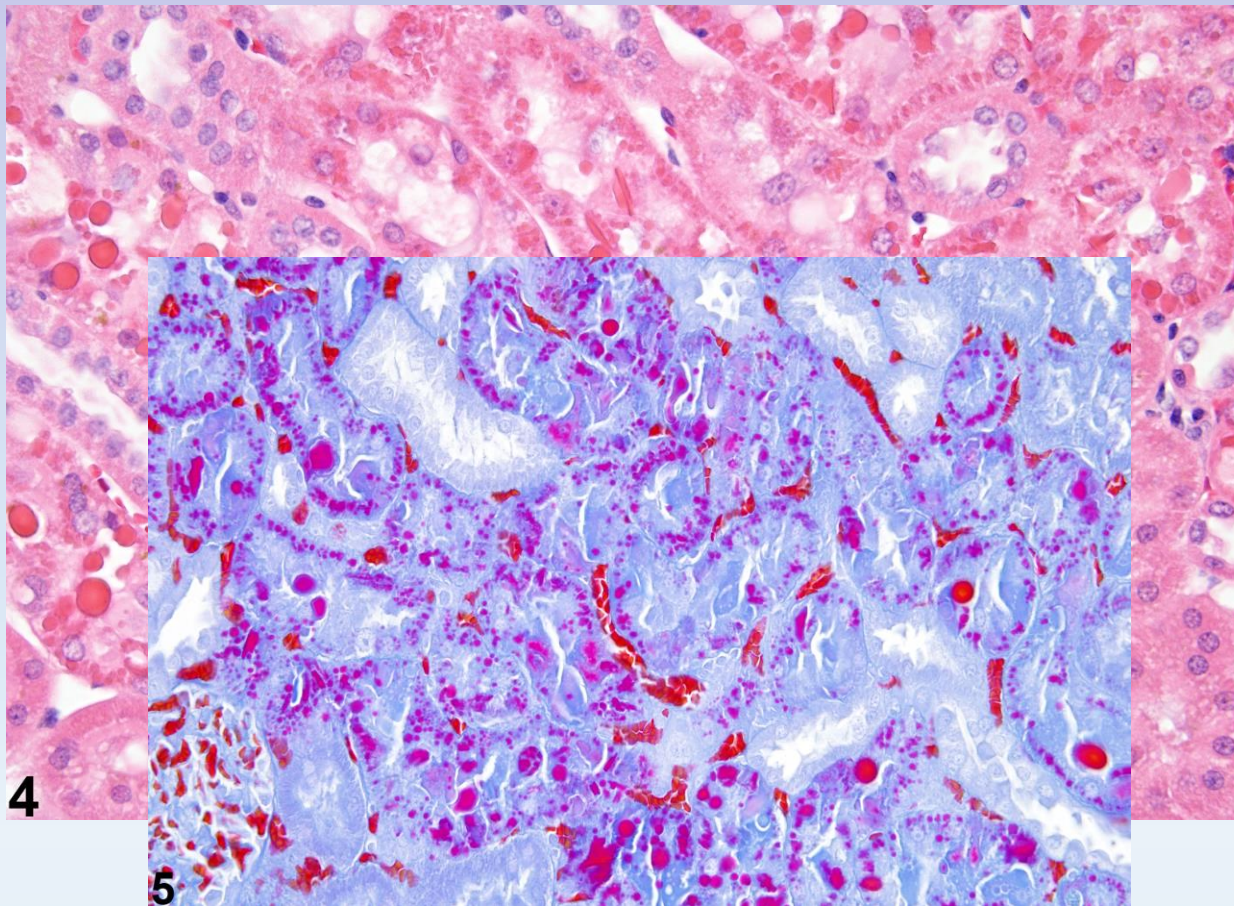
Мочевыделительная система



Хроническая прогрессирующая нефропатия



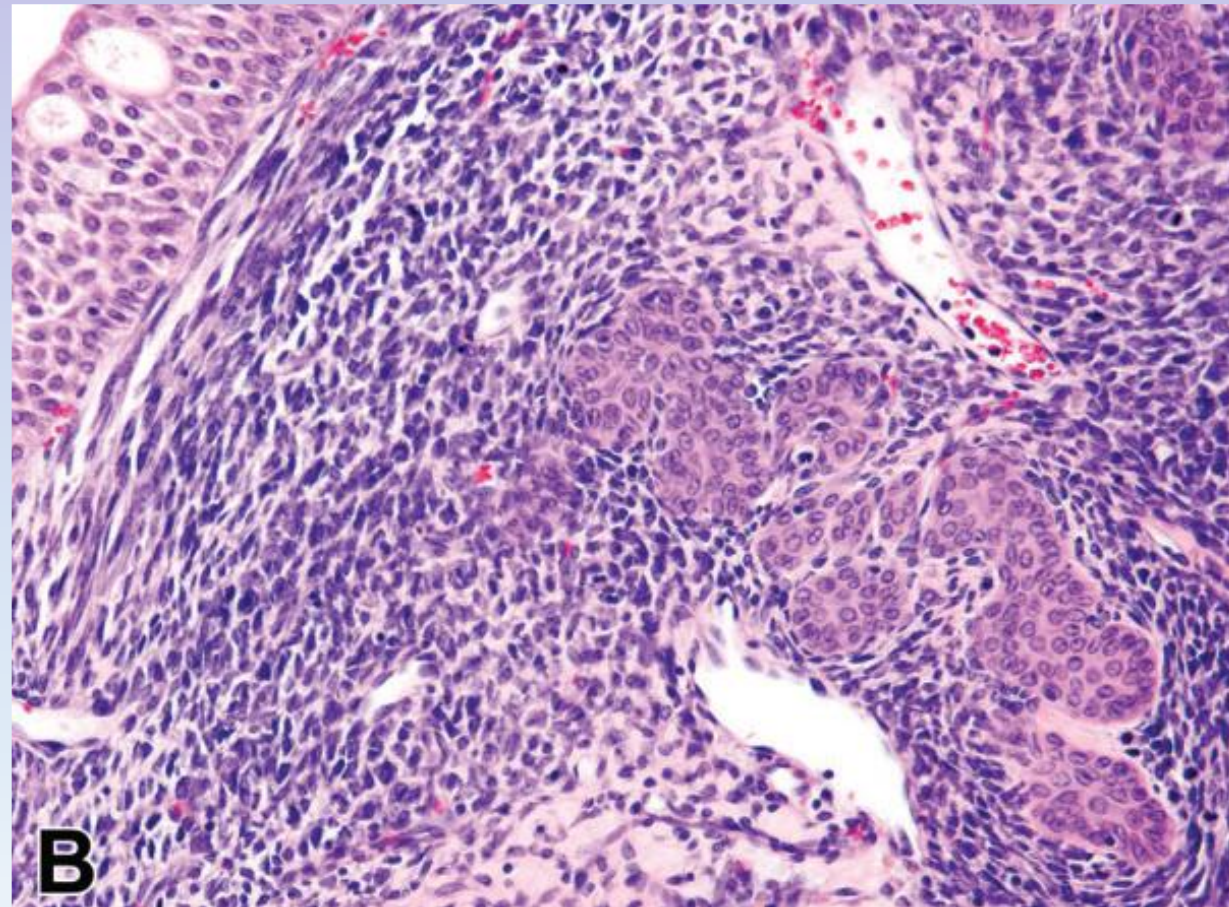
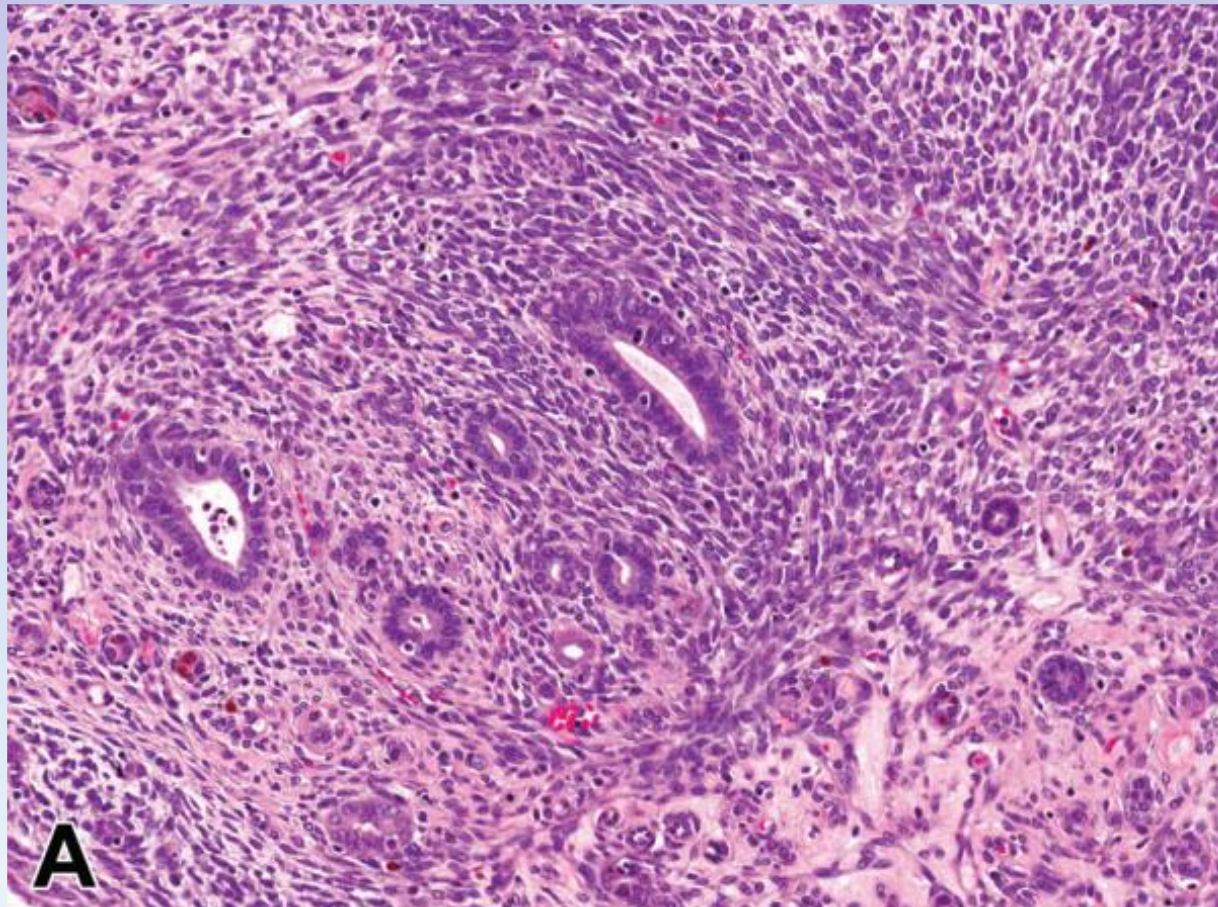
Гиалиновые капли в эпителии канальцев



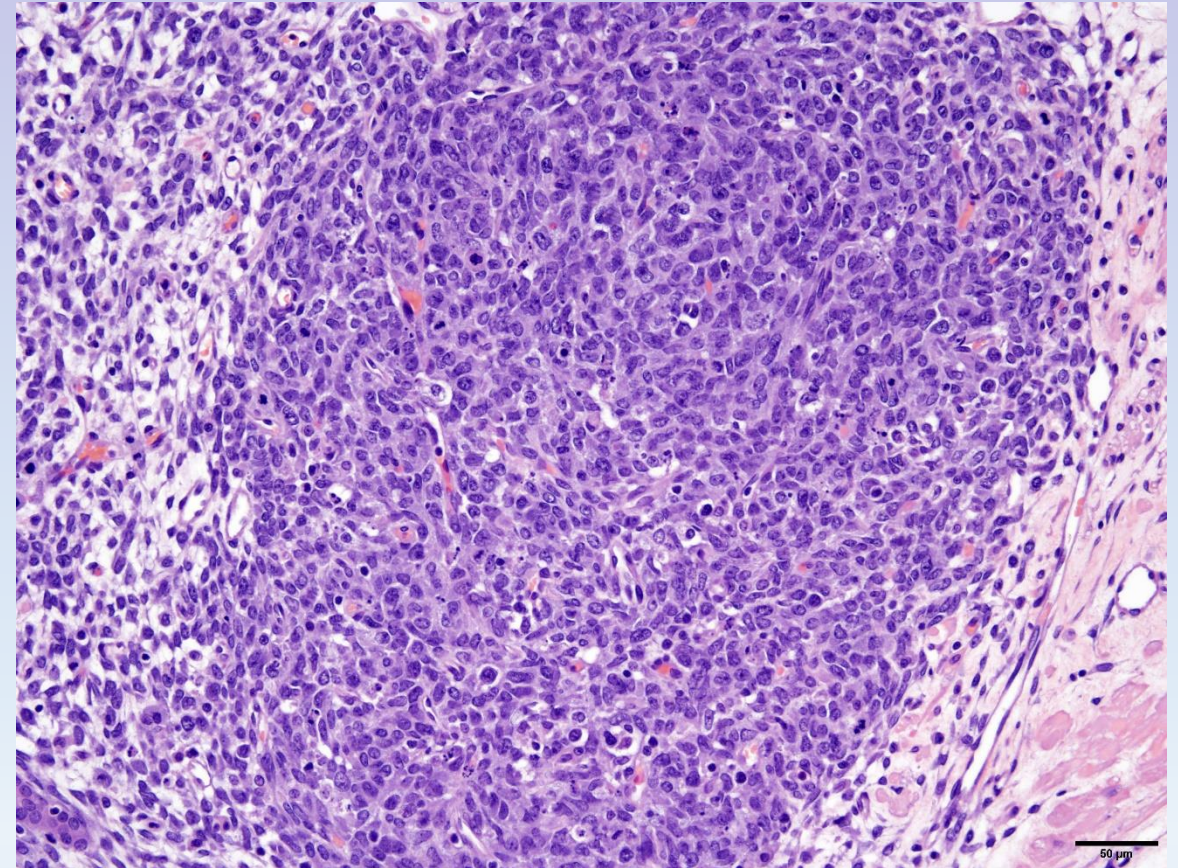
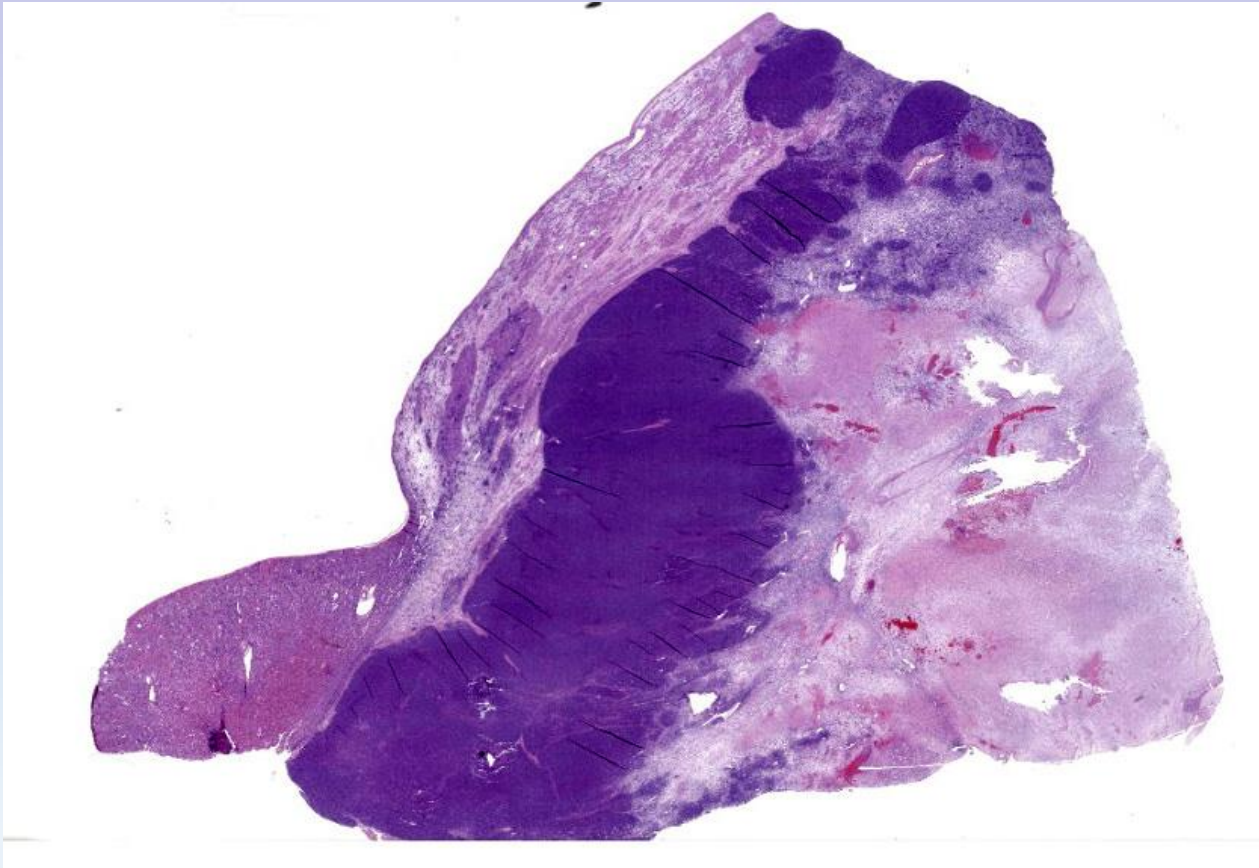
Опухоли

- Карцинома почек
- Нефробластома
- Мезенхимальная опухоль почек

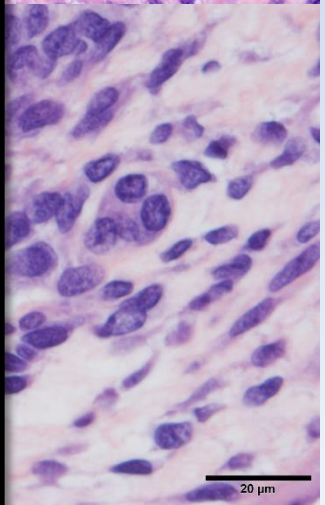
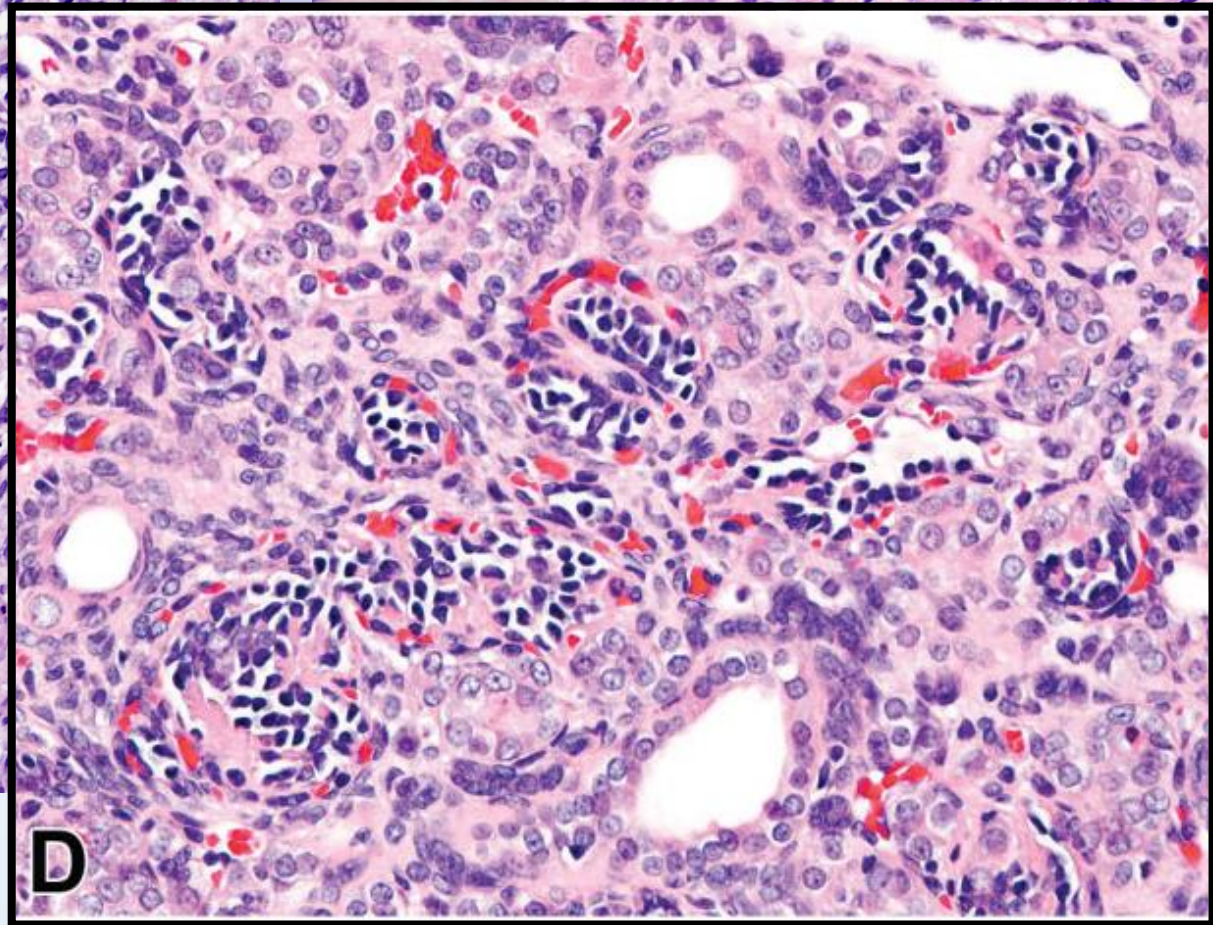
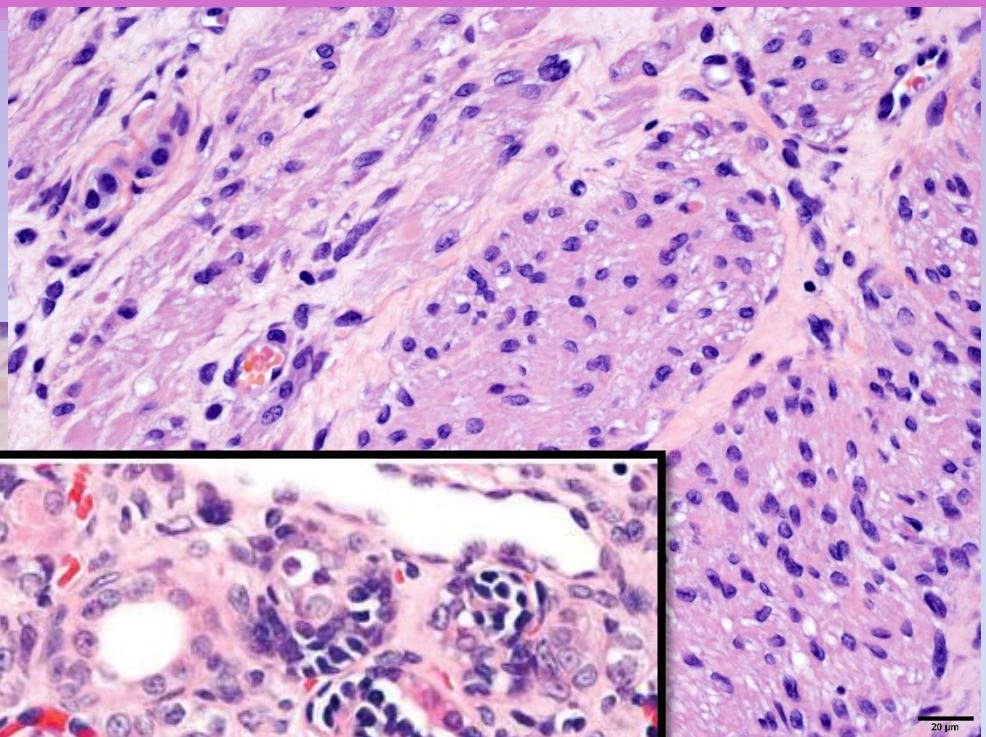
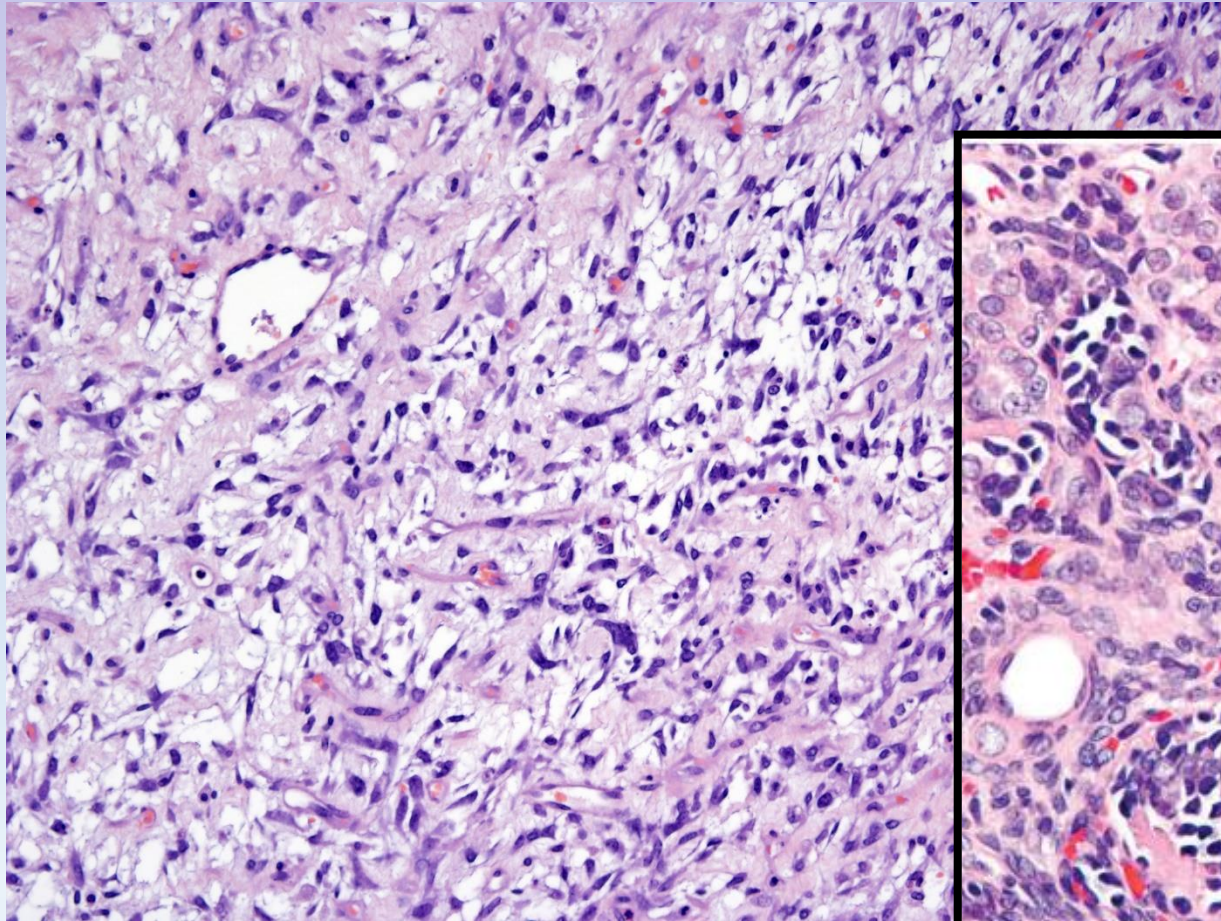
Мезенхимальная опухоль



Нефробластома

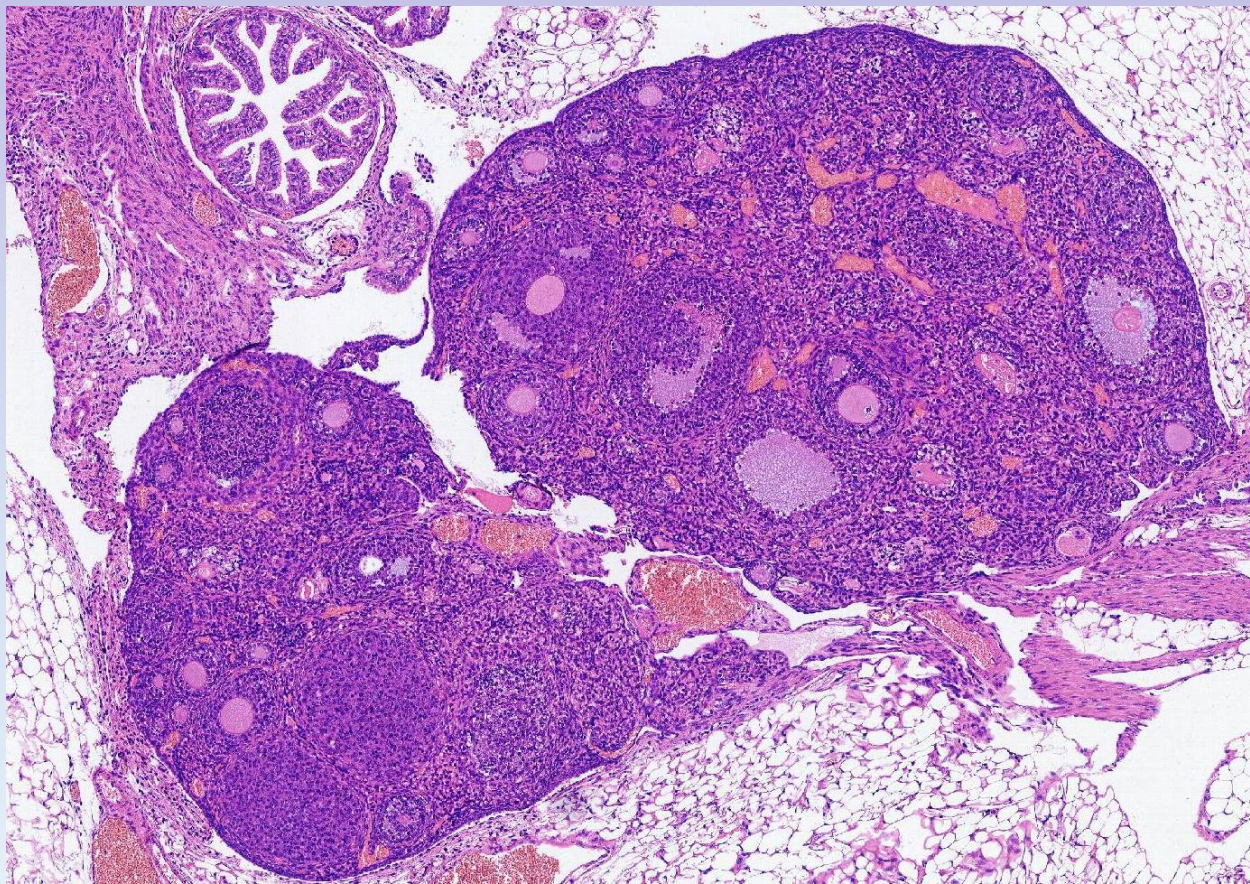


Нефробластома

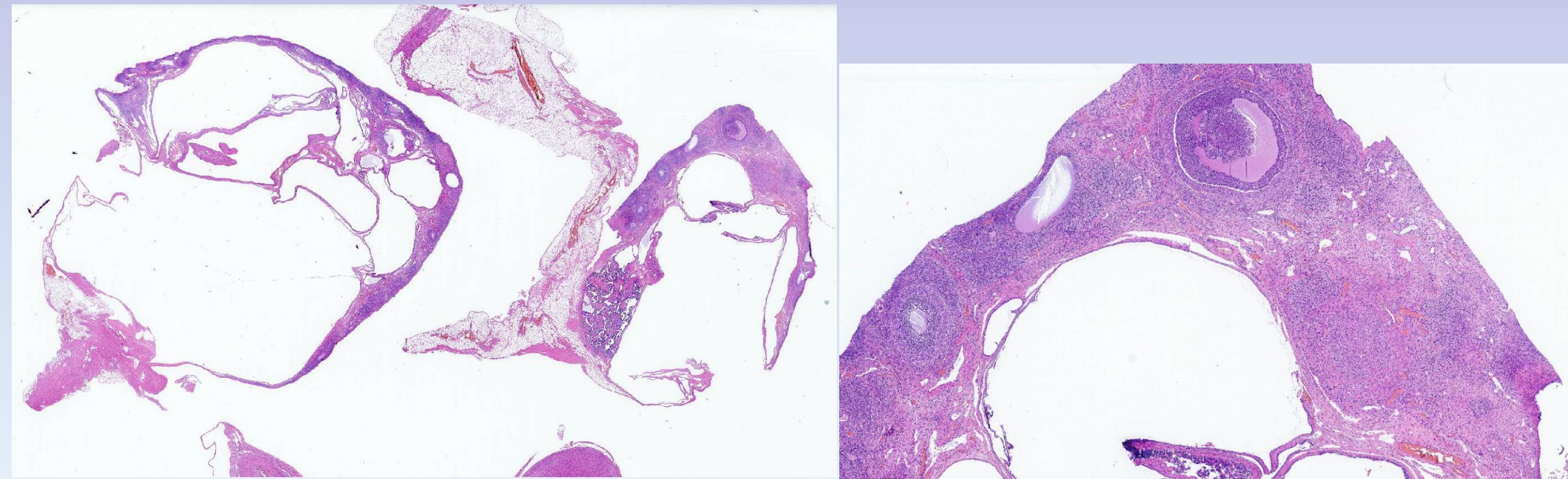


Репродуктивная система

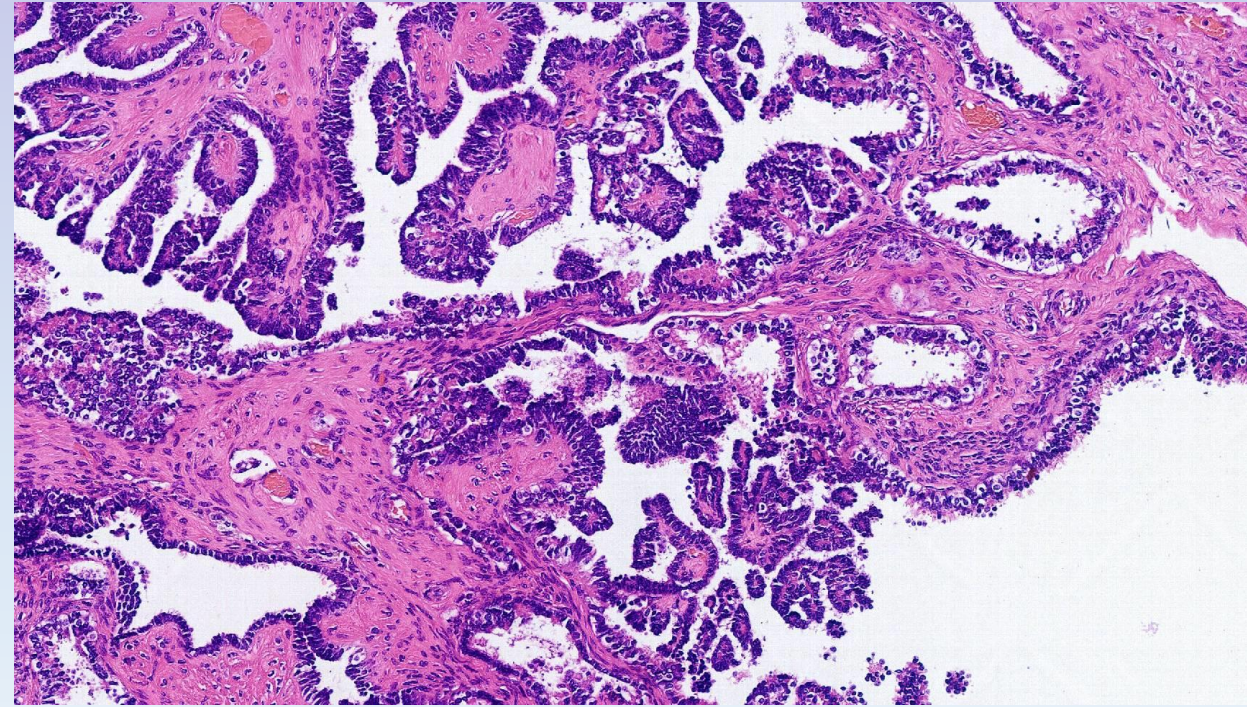
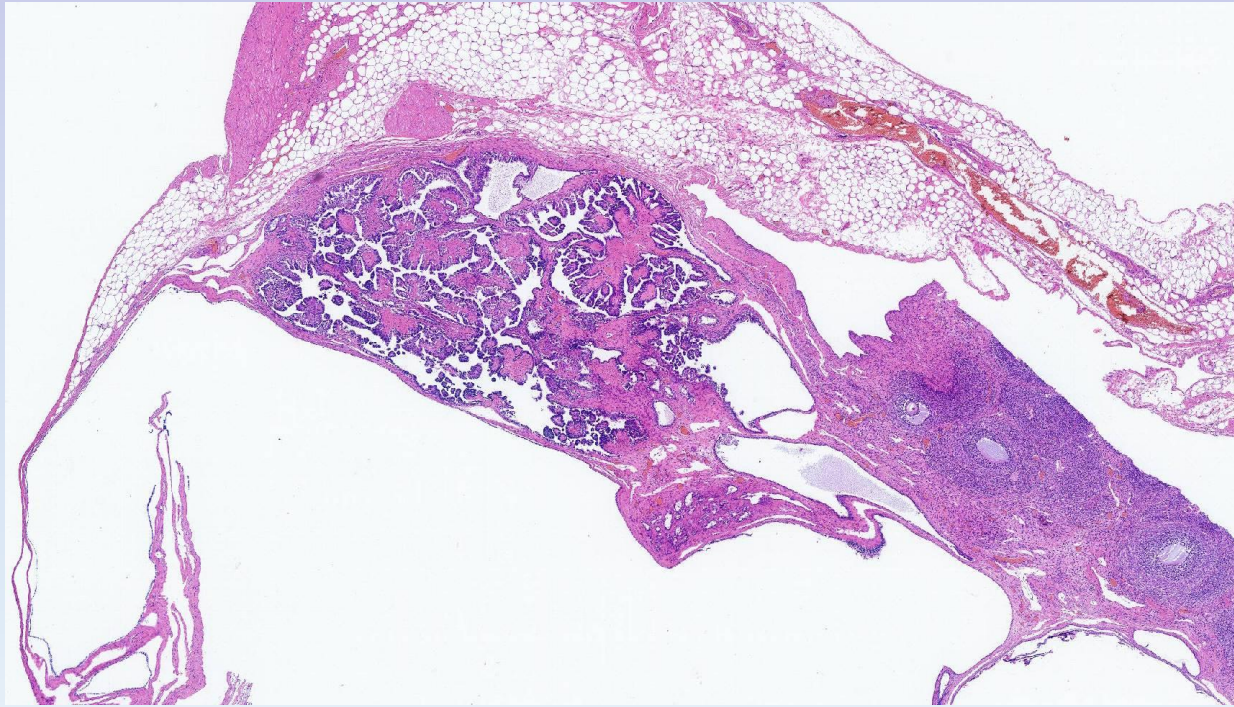
Репродуктивная система



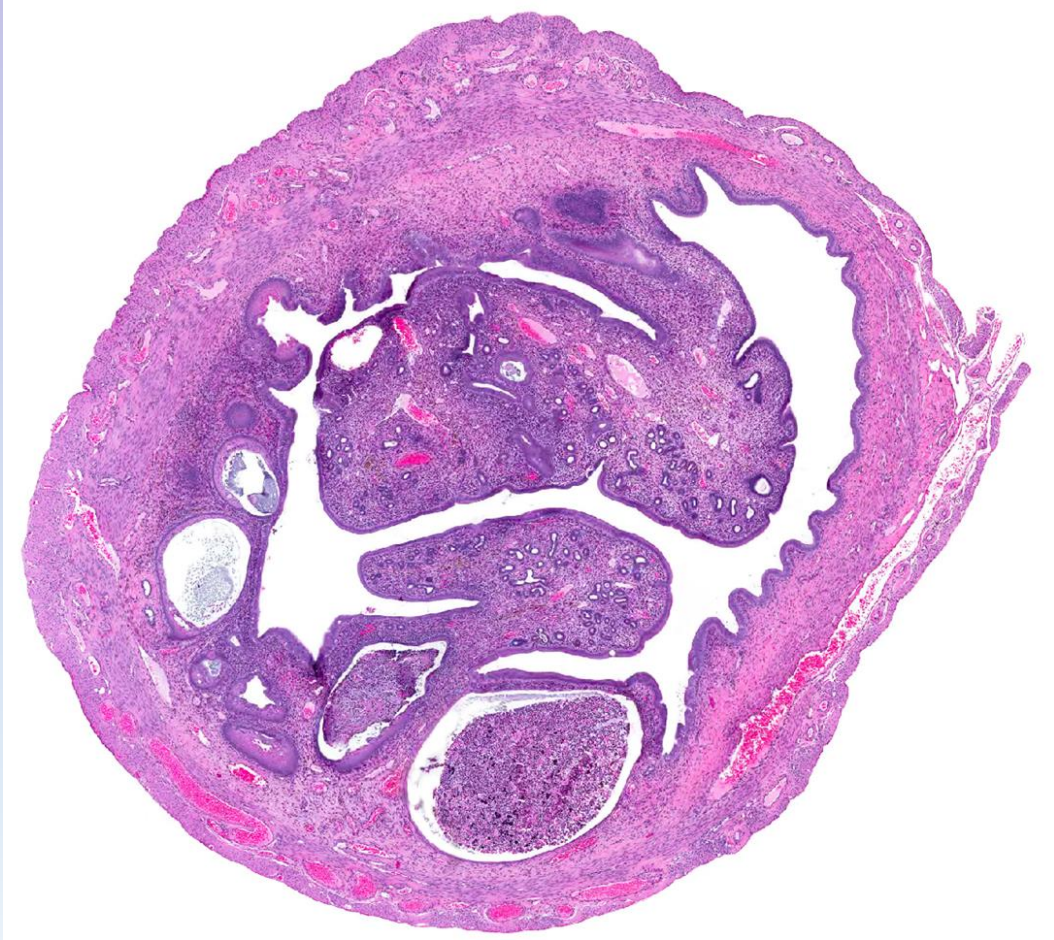
Поликистоз яичников у морских свинок



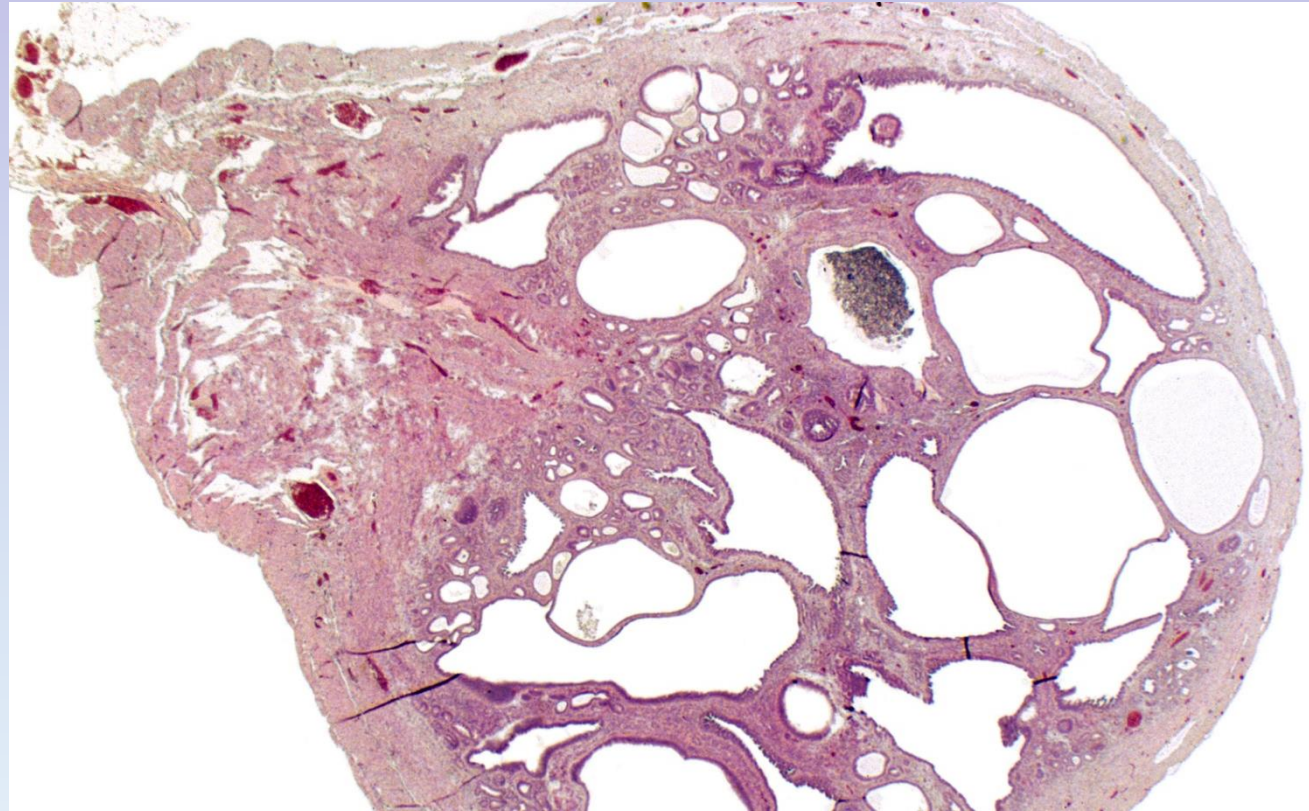
Папиллярная аденокарцинома яичника



Гиперплазия эндометрия

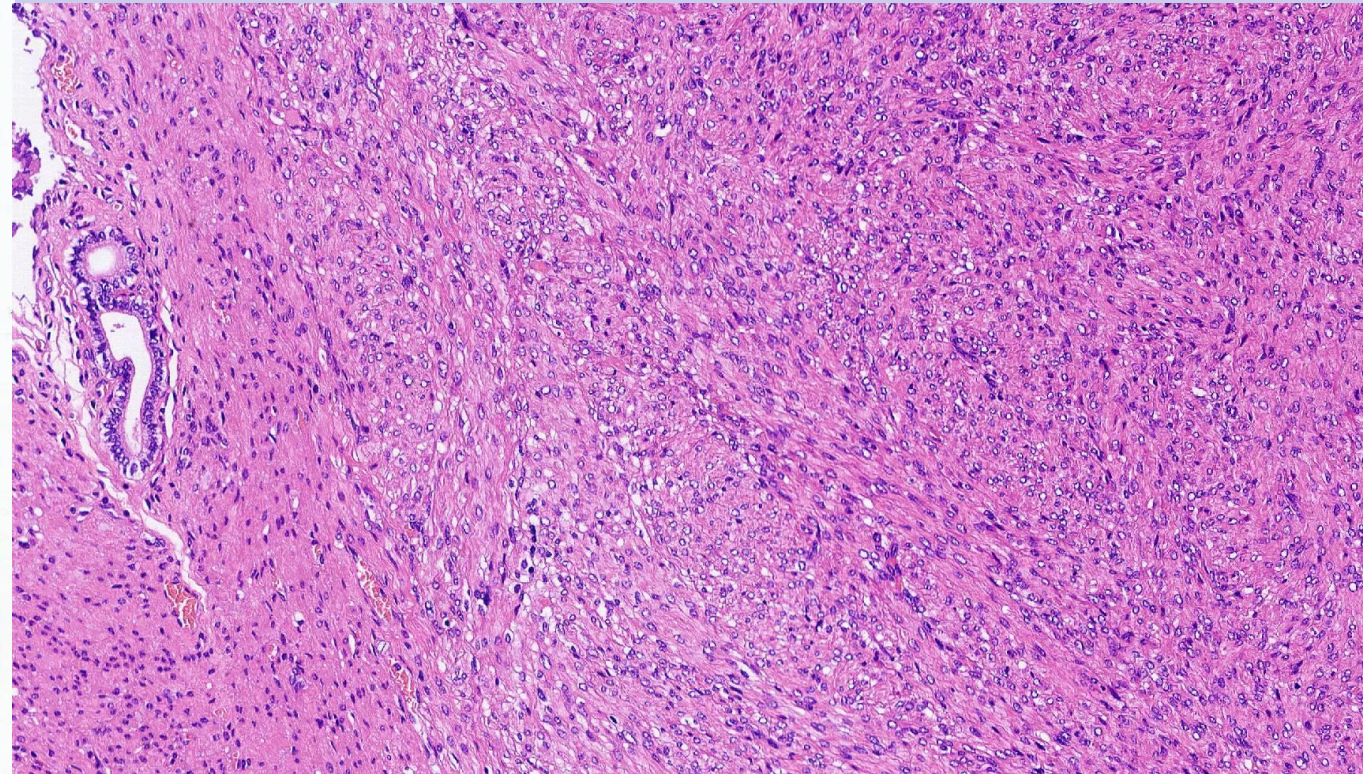


Стромальный полип
Железисто-стромальный полип



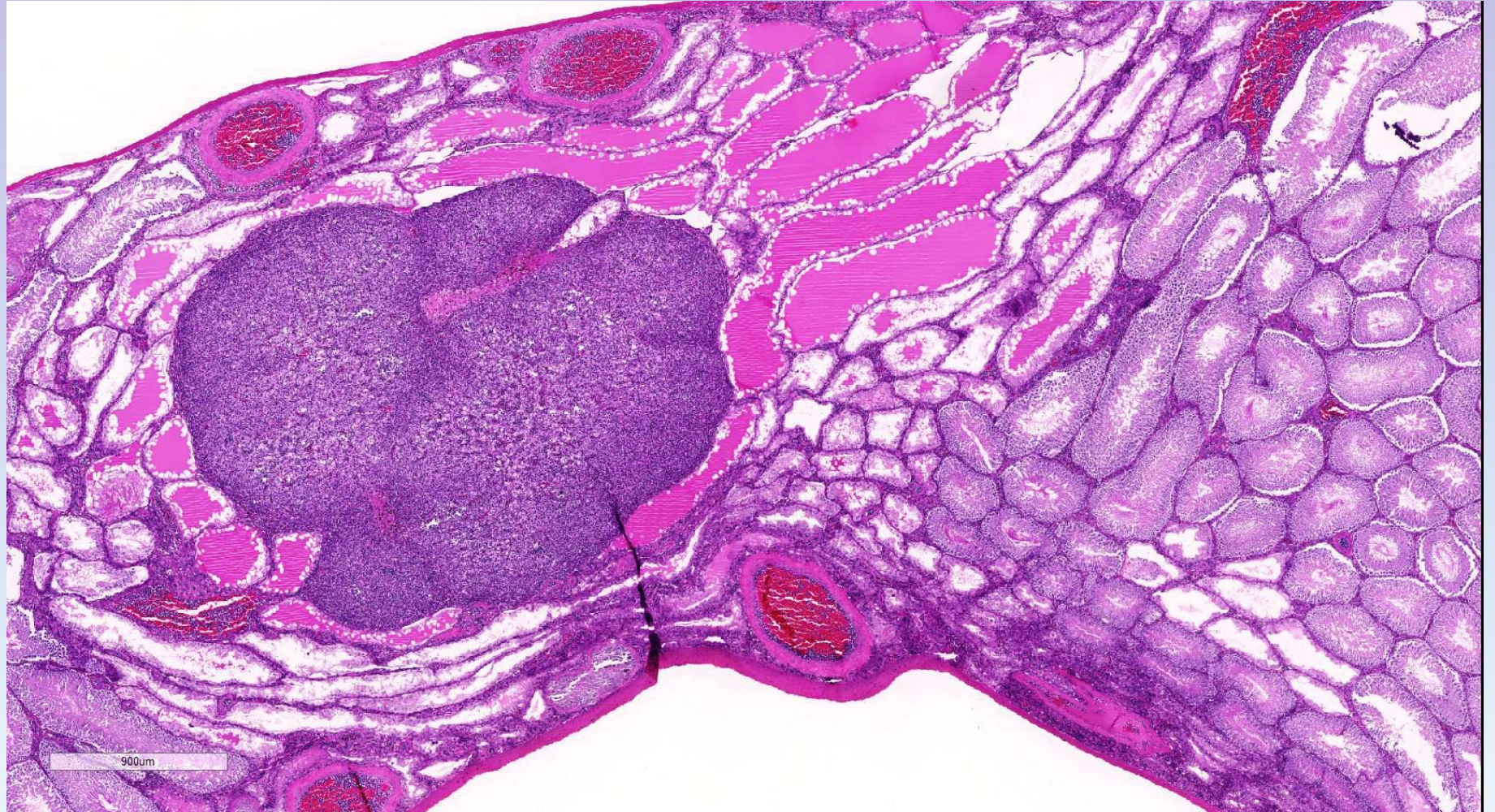
Кистозная гиперплазия эндометрия

Лейомиома/лейомиосаркома эндометрия

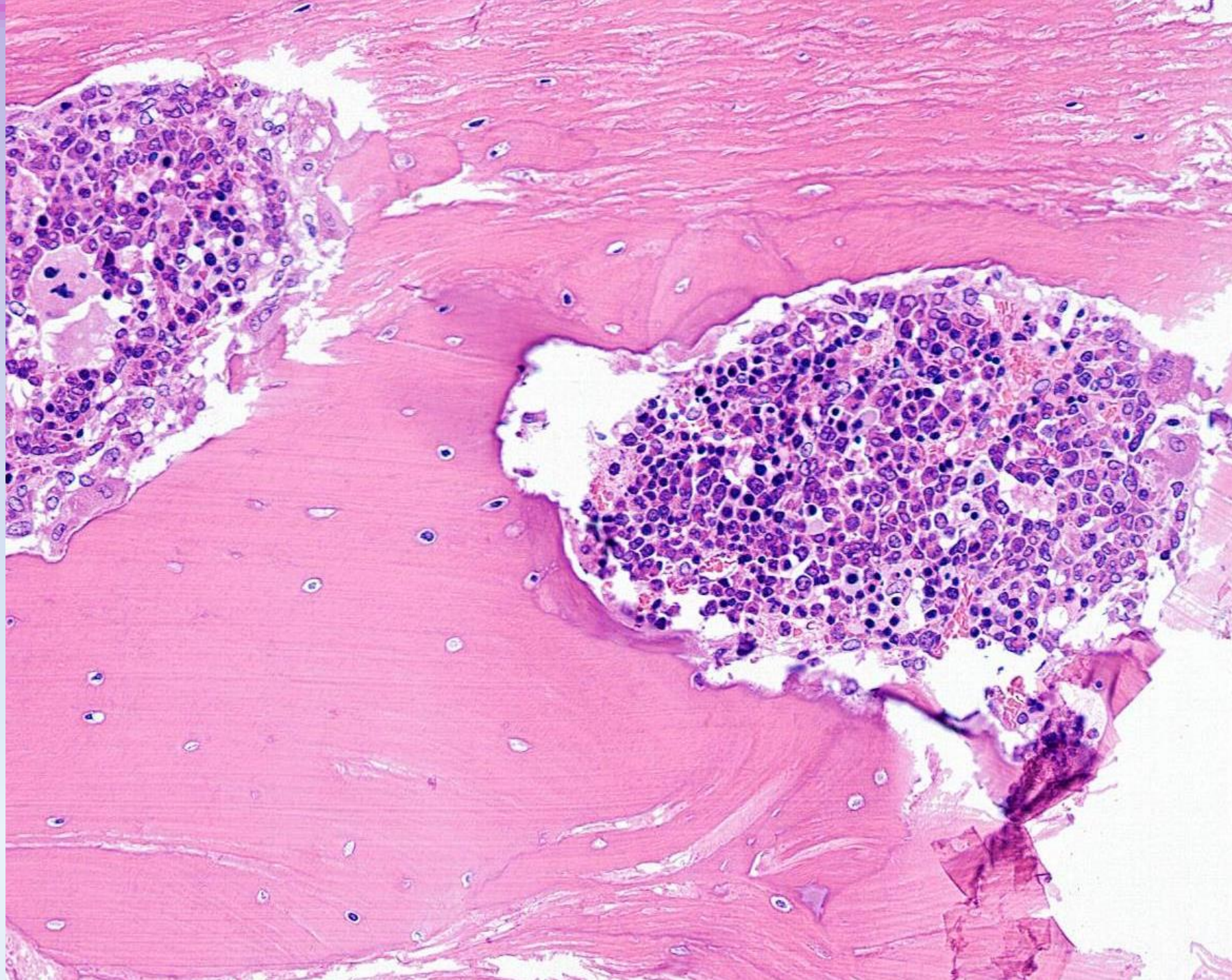


Лейдигома аденома/карцинома

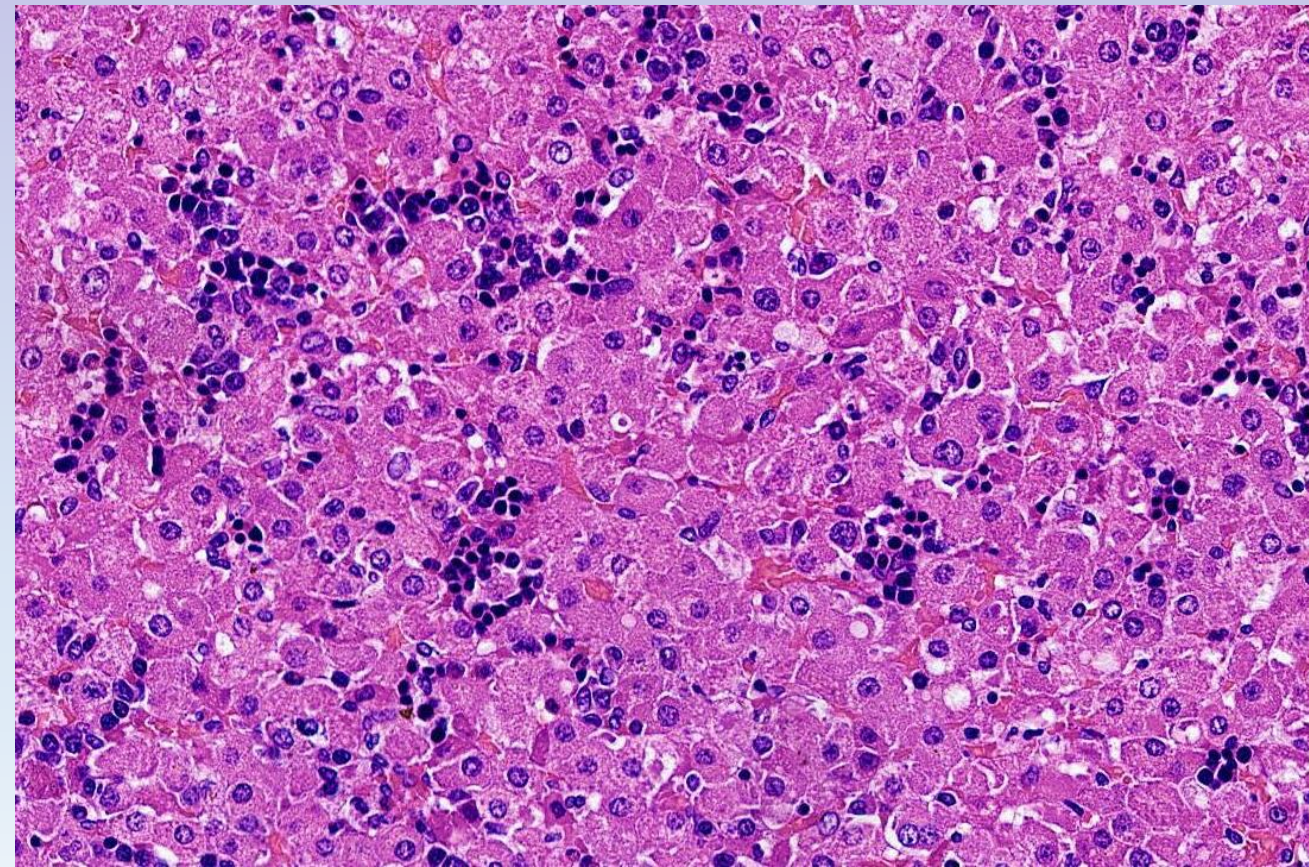
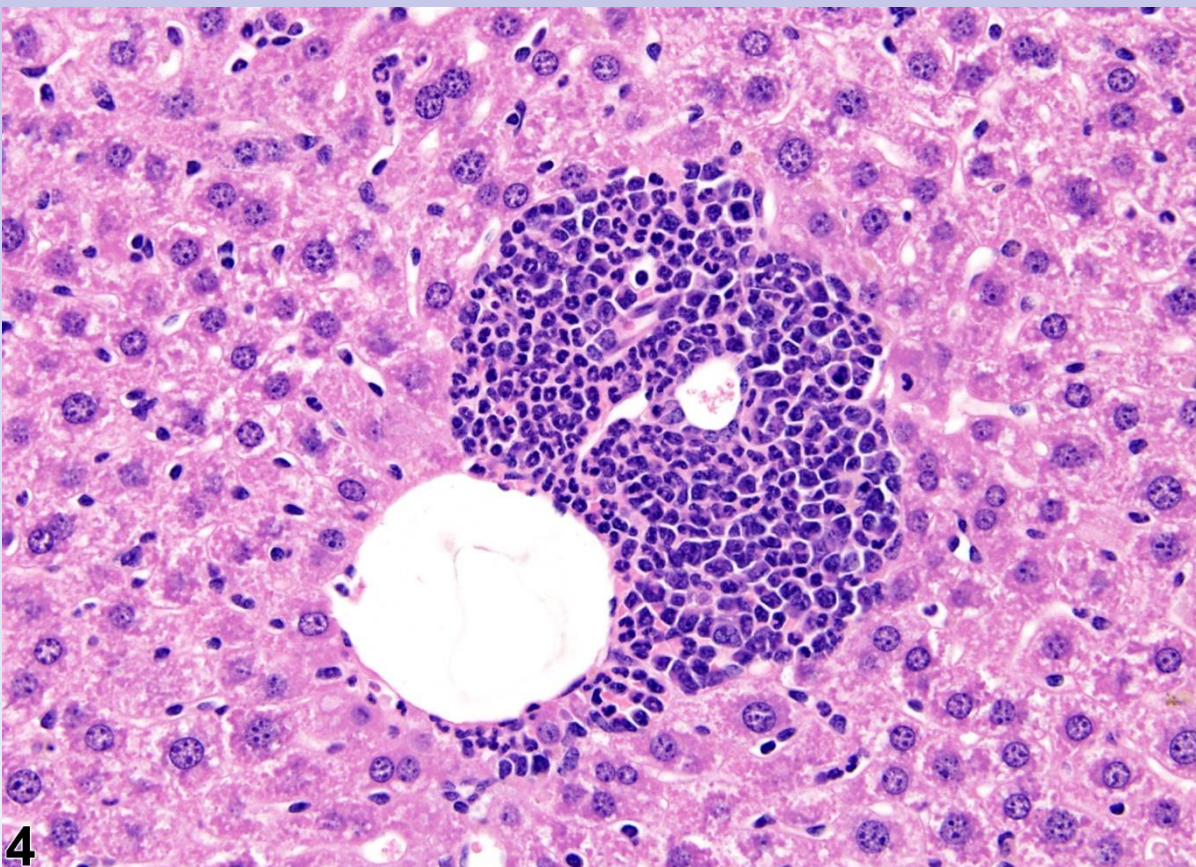
- Fisher 344
- Гиперплазия – менее 3 канальцев в диаметре



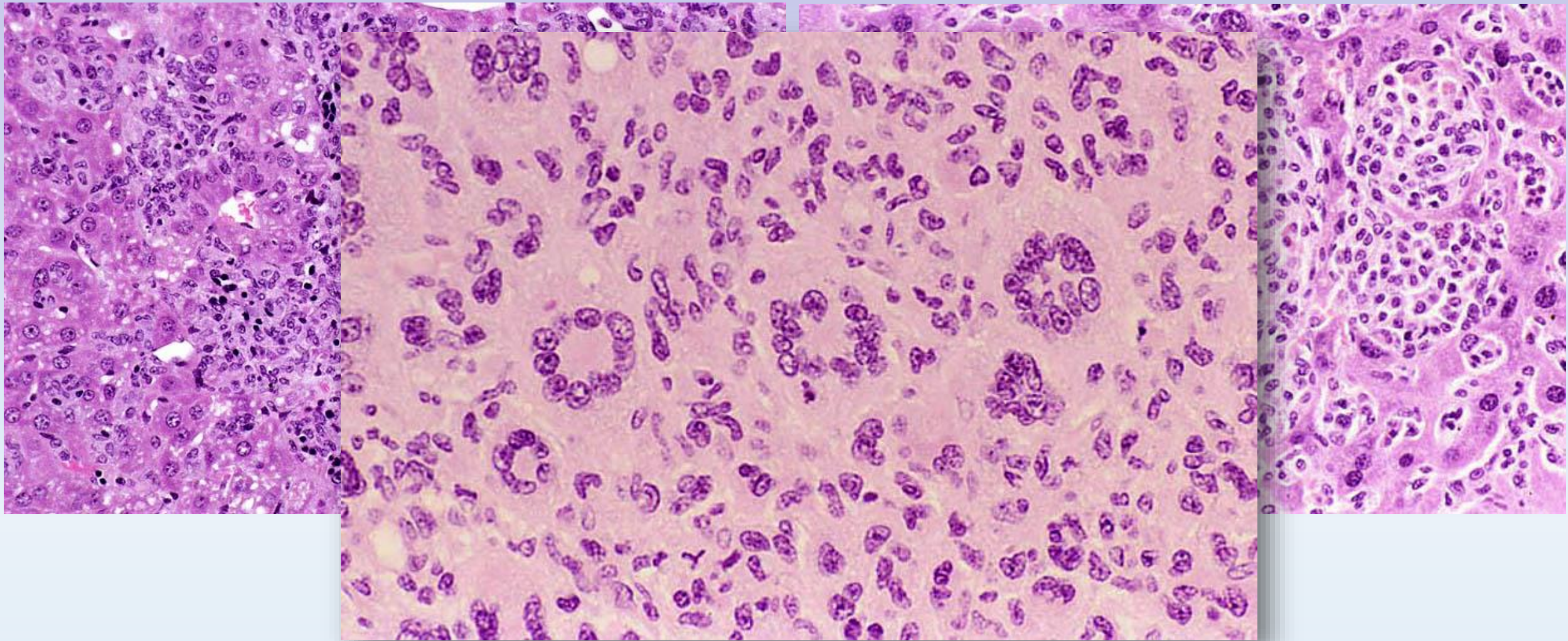
Кроветворная и иммунная система



Экстрamedулярный гемопоэз



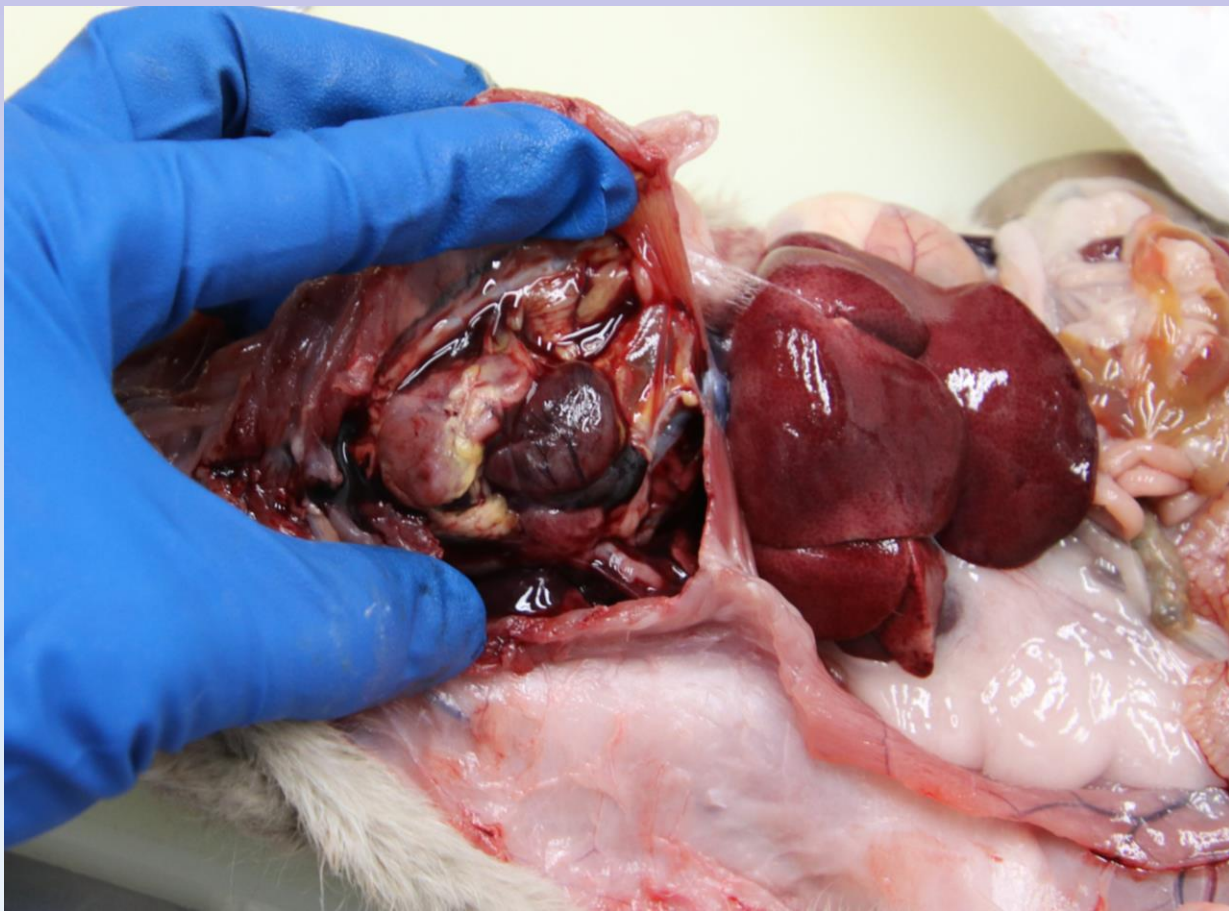
Гистиоцитарная саркома



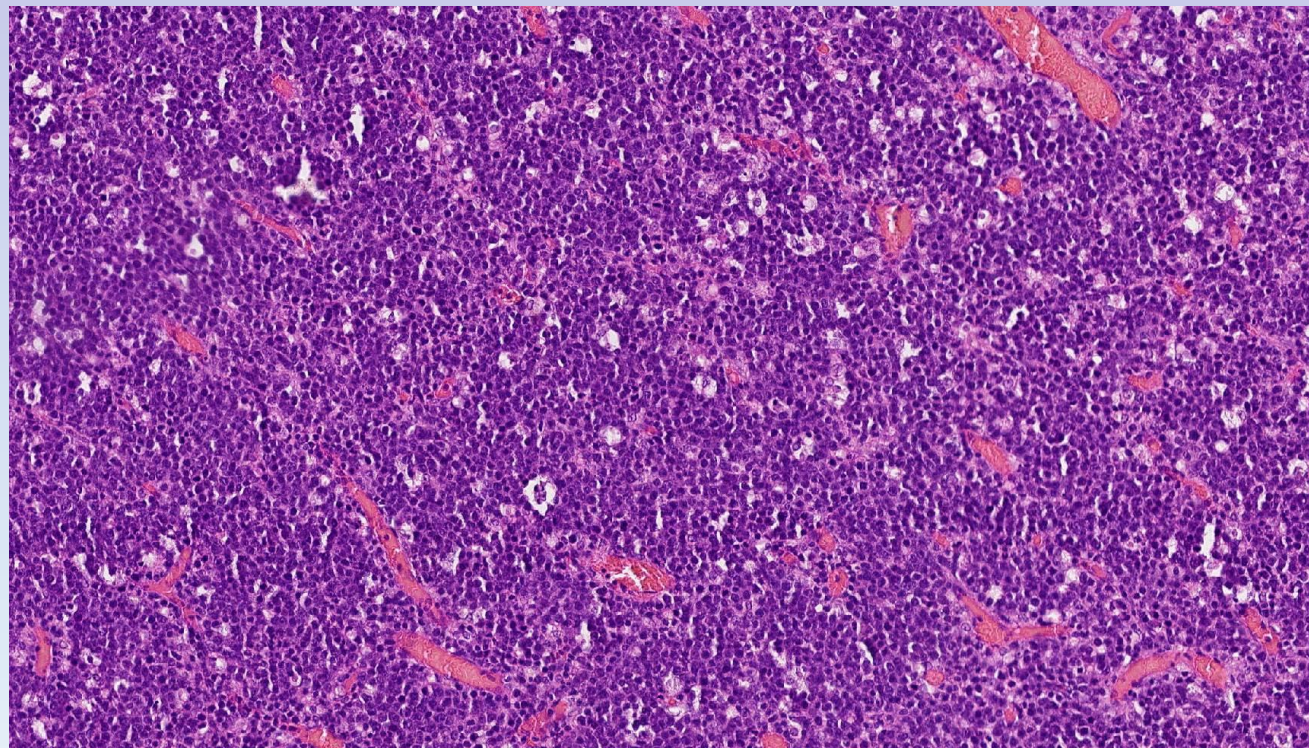
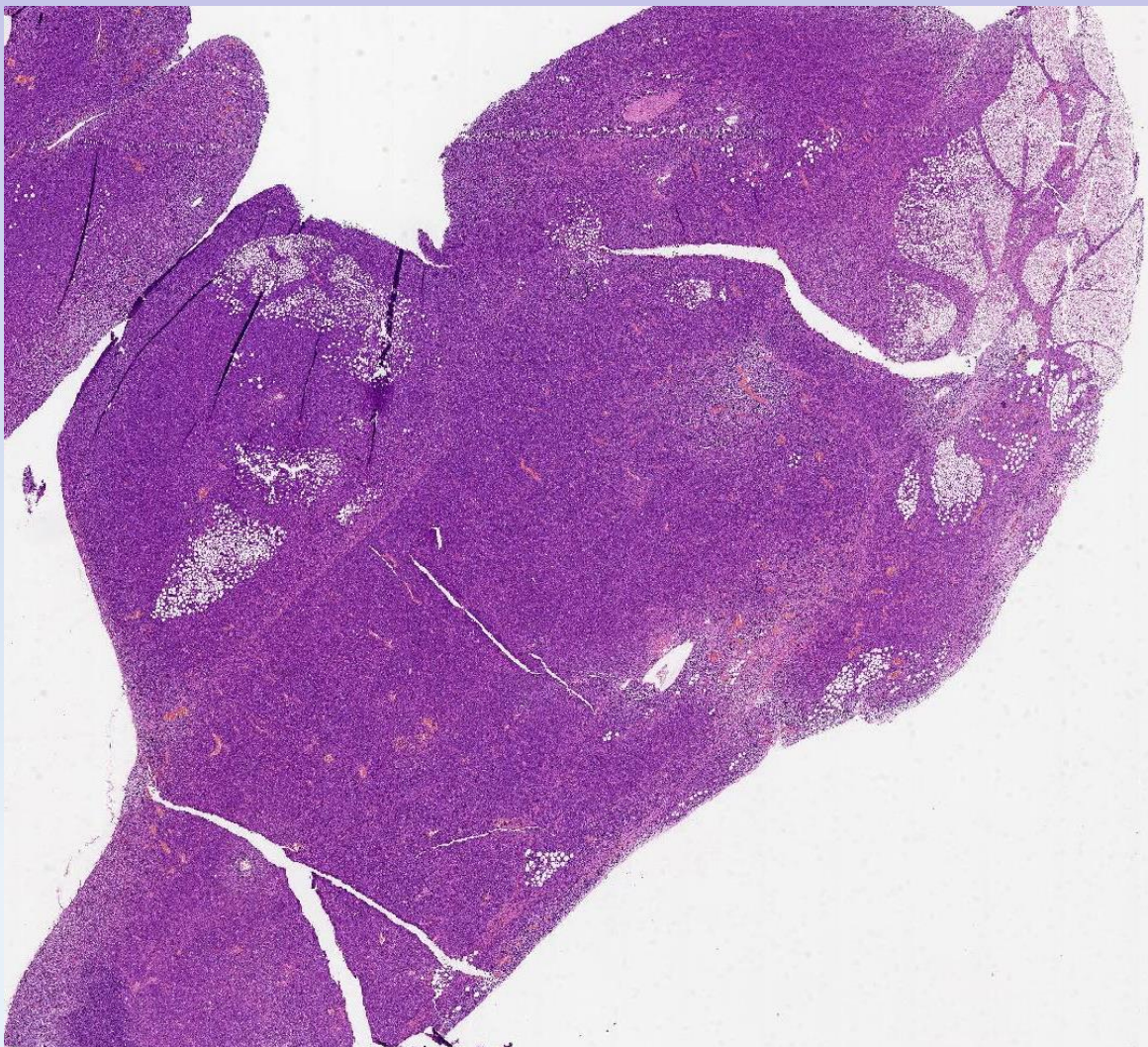
Лимфома (это группа заболеваний)

- Т (тимус, лейкемизация)
- В (селезенка, мезентериальные л/у, пейеровы бляшки)
- НЕ

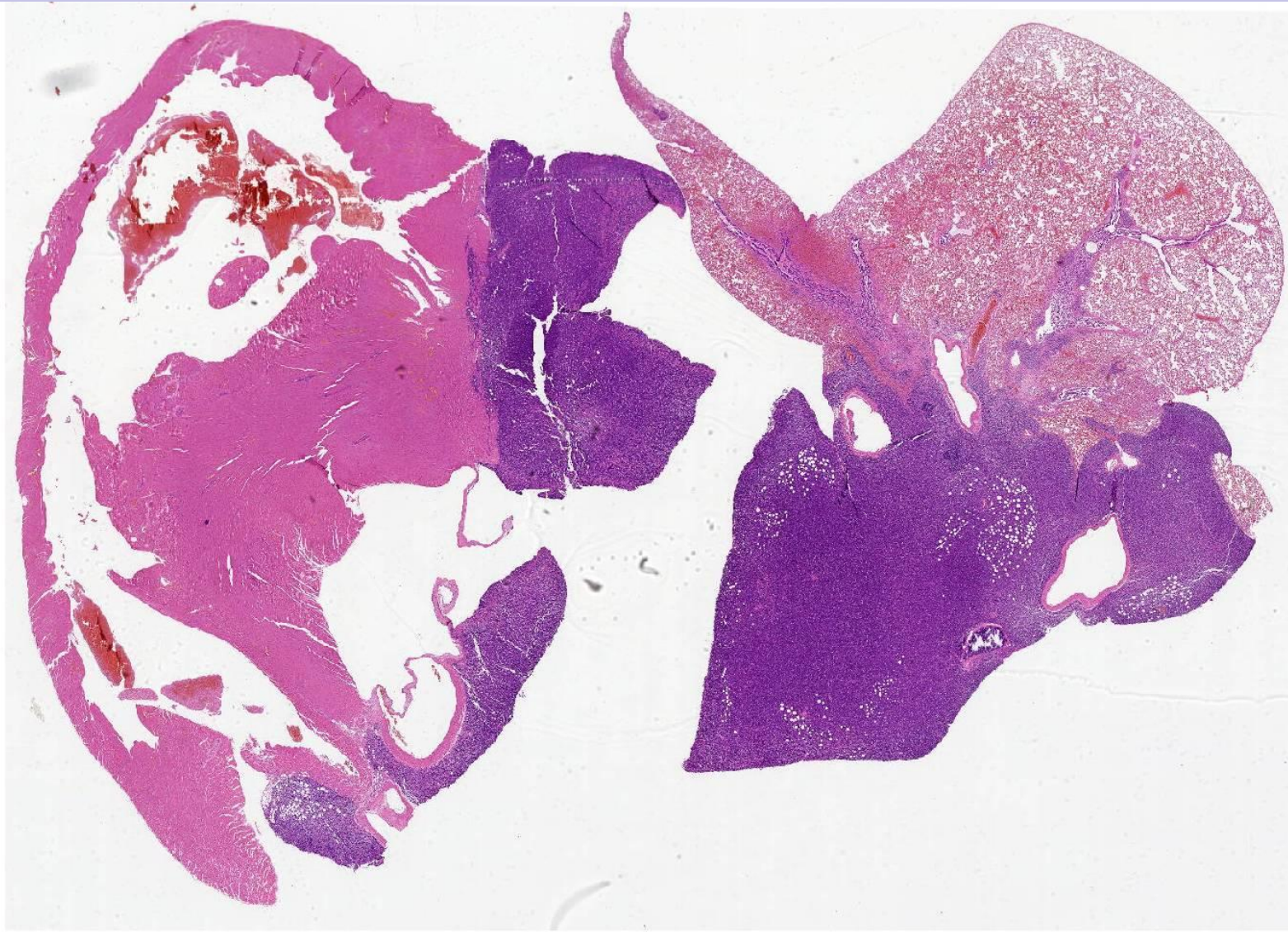
Лимфома тимуса



Лимфома тимуса



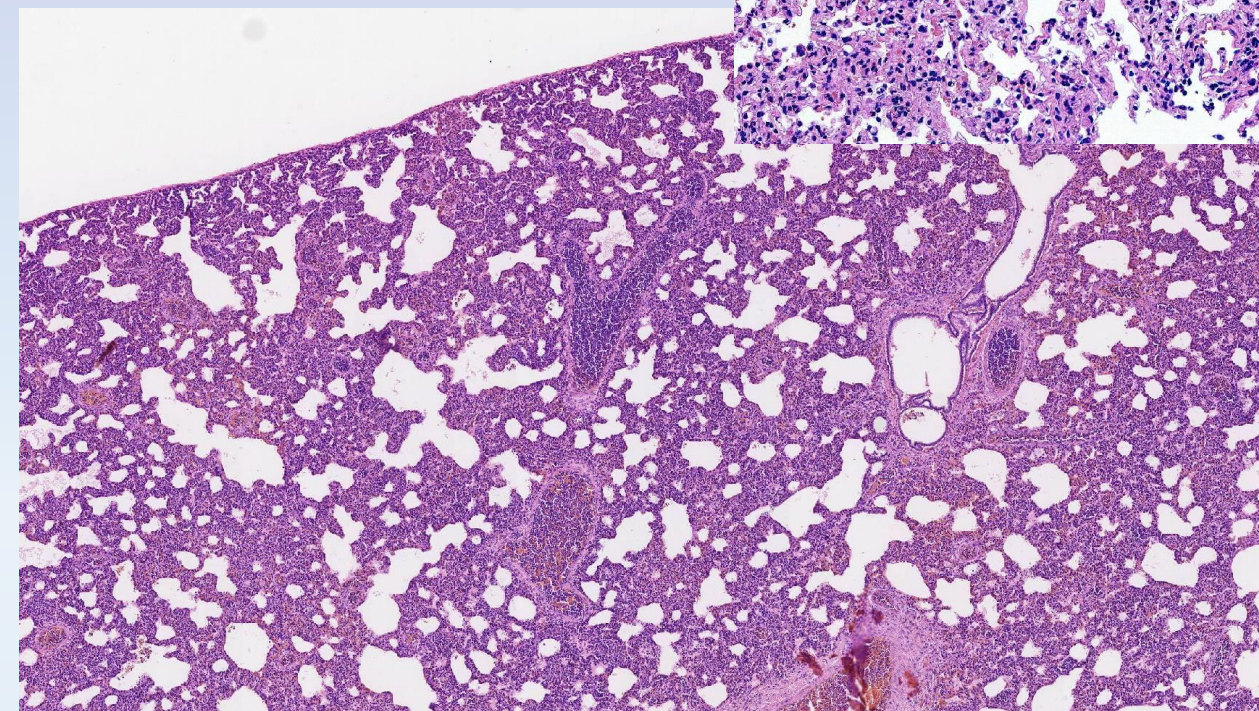
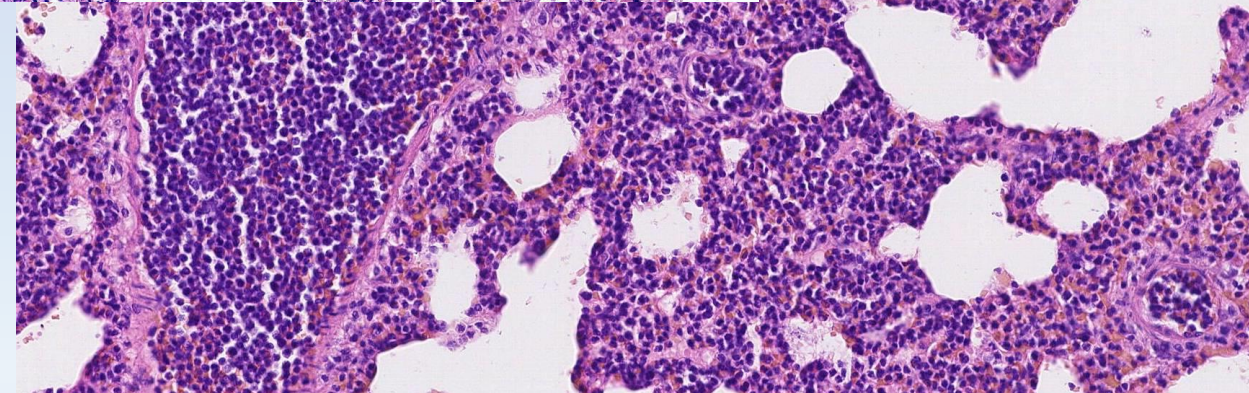
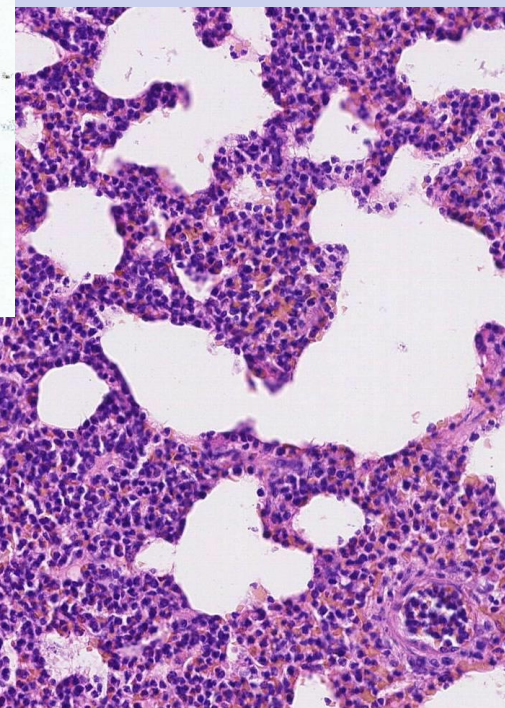
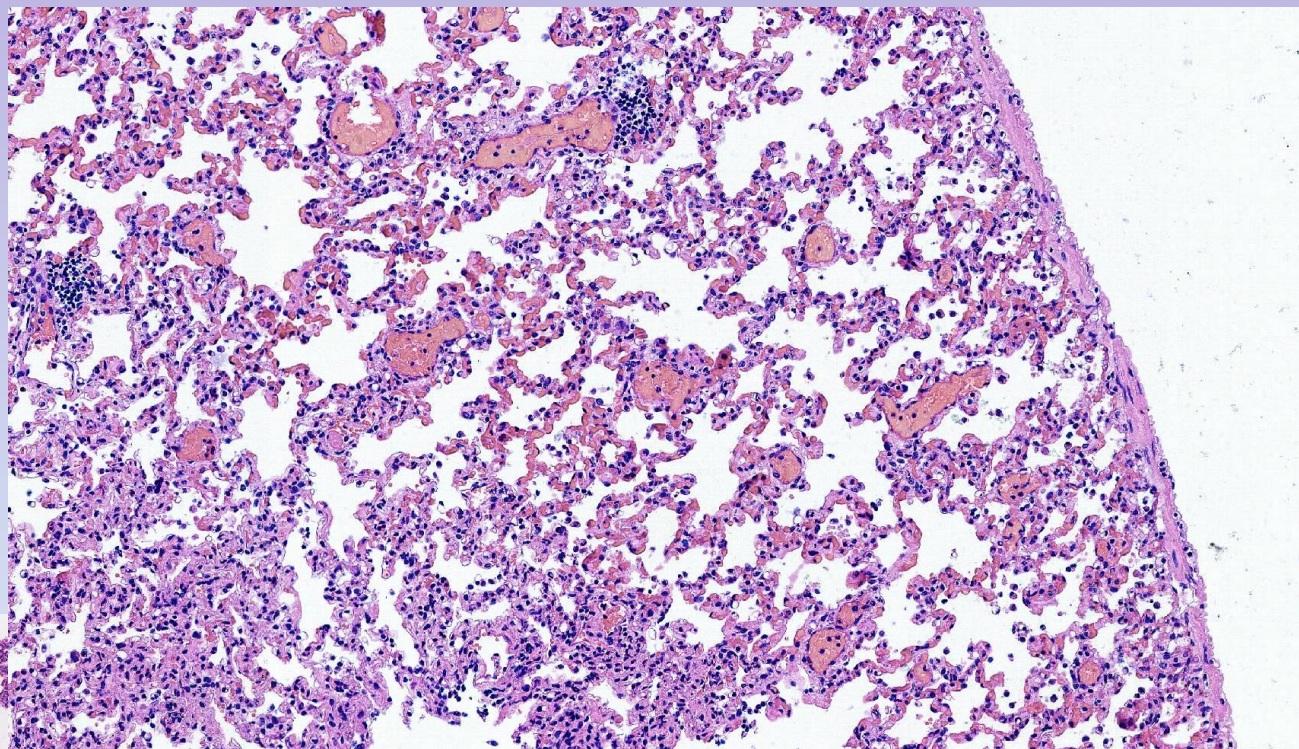
Лимфома тимуса, инвазия



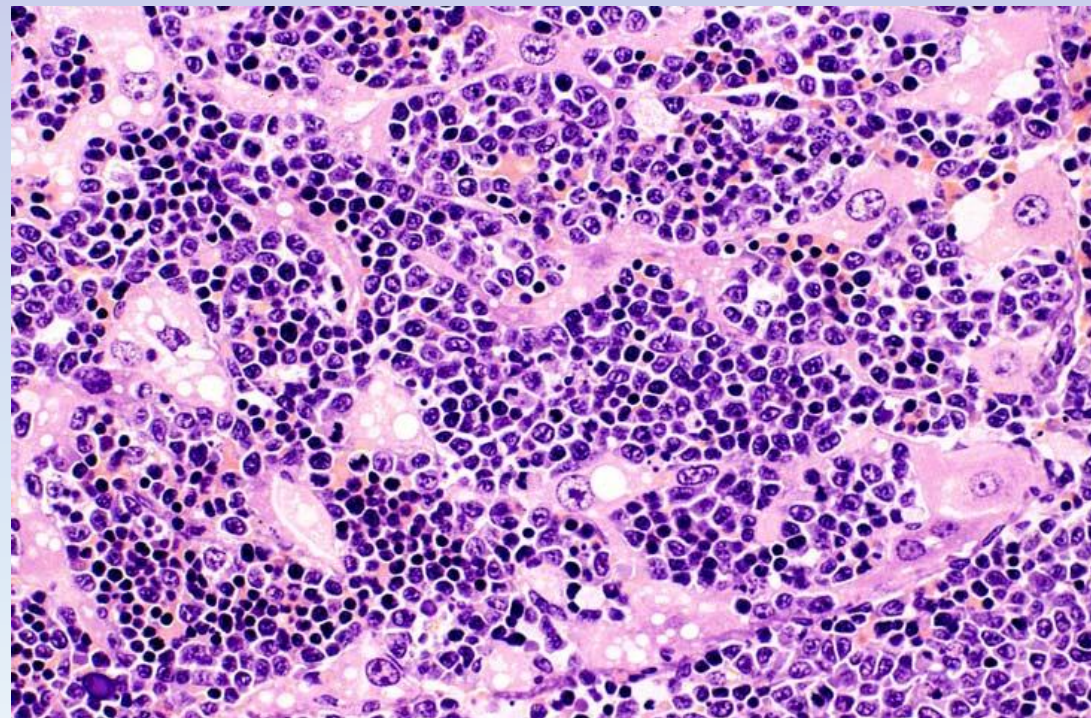
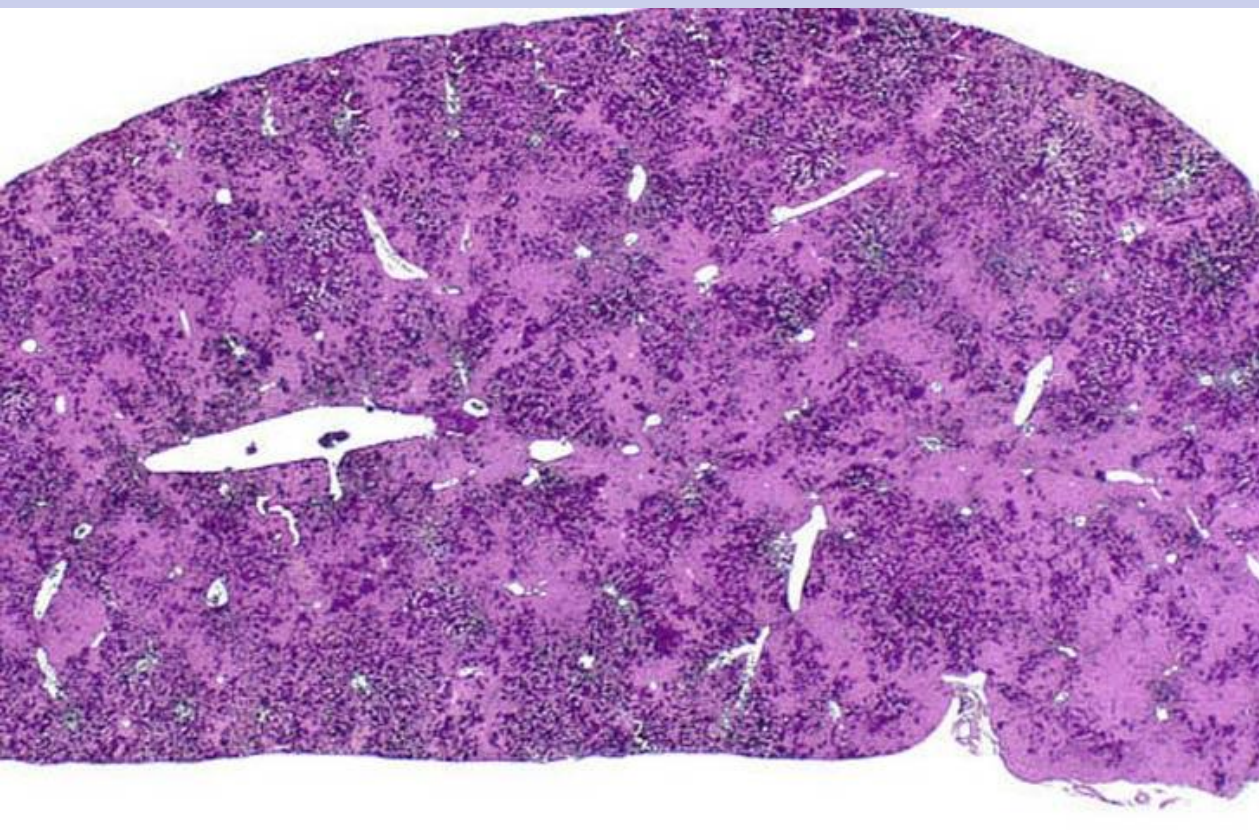
Лейкоз/лейкемия

- Лейкемия из крупных гранулярных клеток Fischer 344 (F344)
- = лейкемия из мононуклеарных клеток
- Также встречается в других линиях и у домашних крыс
- Стремительно развивающееся образования, возраст – старше 2- месяцев
- Клинически – потеря веса, анорексия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, желтуха, спленомегалия.
- На вскрытии – спленомегалия, гепатомегалия. Лимфаденомегалия мезентериальных лимфатических узлов, кровоизлияния в легкие, лимфатические узлы и головной мозг.
- Гисто – лейкемическая инфильтрация красной пульпы, частичное истощение белой пульпы, синусоидов печени, лейкемия с инфильтрацией лимфатических сосудов, легких и головного мозга. ККМ – на поздних стадиях, не всегда.
- **Цитология** крови: азурофильные цитоплазматические гранулы.

Лейкоз



Лейкоз, эритролейкемия, Тg.AC мыши



Литература

- NTP Nonneoplastic lesions atlas
- Hukkanen R. R., Dintzis S. M., Treuting P. M. Salivary Glands // Comparative Anatomy and Histology. : Elsevier, 2018. С. p.p. 135-145.
- <https://www.niehs.nih.gov/research/resources/visualguides/liverpath/hyperplast/erythroleukemia>
- John P. Sundberg, Eva M.J. Peters, Ralf Paus, Analysis of Hair Follicles in Mutant Laboratory Mice, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, Volume 10, Issue 3, 2005, Pages 264-270, ISSN 1087-0024, <https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2005.10126.x>.
- Mammary Gland Evaluation in Juvenile Toxicity Studies: Temporal Developmental Patterns in the Male and Female Harlan Sprague Dawley Rat Adam J. Filgo et al. Toxicol Pathol. 2016 October ; 44(7): 1034–1058. doi:10.1177/0192623316663864.
- Preparation of High-quality Hematoxylin and Eosin–stained Sections from Rodent Mammary Gland Whole Mounts for Histopathologic Review Deirdre K. Tucker, Julie F. Foley, Schantel A. Hayes-Bouknight, and Suzanne E. Fenton. Toxicologic Pathology 1-6, 2016, DOI: 10.1177/0192623316660769
- A Survey of Mesenchyme-related Tumors of the Rat Kidney in the National Toxicology Program Archives, with Particular Reference to Renal Mesenchymal Tumor Gordon C. Hard1, John Curtis Seely2, and Laura J. Betz, Toxicologic Pathology? 1-8, DOI: 10.1177/0192623316638960