

МЕХАНИКА РАЗВИТИЯ

С. А. ИВАНОВА

**ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА
НА РАЗВИТИЕ КОСТИ**

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 10 VII 1938)

Процесс развития кости, а также изменения, наблюдающиеся при некоторых костных дистрофиях, как показано многими авторами, находятся под гормональным контролем околощитовидной железы. Установлено Hunter (6), Cuthbertson and Mackey (4), что фиброзный остит, встречающийся у человека, является следствием гиперфункционального состояния околощитовидных желез.

Многими авторами синдром фиброзного остита удалось вызвать у лабораторных животных путем инъекций избытка паратиреоидного гормона [Greenwald a. Gross (5), Lambie, Kermark a. Harvey (16), Burns (2), Jaffe a. Bodansky (7-8), Jaffe, Bodansky a. Blair (9-12), Bulbring (1), Seyle (18-19), Johnson (13-14), Pugsley a. Seyle (17), Burrows (3)]. Некоторые из указанных авторов установили, что вслед за фиброзным оститом у подопытных животных восстанавливается активность остеобластов, сопровождающаяся гиперкальциемией кости (мраморная болезнь), т. е. деятельность остеобластов также находится под контролем околощитовидной железы.

Изучая процесс развития кости, нельзя обойти проблему гормональной регуляции этого процесса. Несмотря на то, что многие явления в этой области подробно уже исследованы, нам представляется интересным и важным подвергнуть изучению гормональный контроль на ранних стадиях гистогенеза кости. Этот вопрос до сих пор не затрагивался ни одним из авторов.

М а т е р и а л и м е т о д и к а

Опыты ставились: 1) на беременных самках-крысах (прослеживалось влияние на развитие кости эмбрионов), 2) на молодых крысах (начиная со 2—9 дня после рождения), 3) на молодых морских свинках (на 2-й день после рождения). Молодые животные вскарммливались материнским молоком до начала самостоятельного питания. В контроль и опыт брались животные одного помета.

Паратиреоидный гормон (паратиреоидной фабрики эндокринных препаратов Наркомздрава, Москва) вводился подкожно. Контрольные животные (крысы) получали инъекции рингеровского раствора. Для микроскопического изучения была взята Os tibia.

1. Опыт на беременных самках

14 беременным самкам крыс вводился подкожно паратирескрин. 9 самок получали инъекции с 6—7 дня и до 21 дня беременности. Всего они получили от 400 до 580 единиц гормона. 5 самкам инъекции делались с 13—15 дня и до 21 дня беременности; они получили 45, 110 и 140 единиц на крысу. У двух самок из первой группы наблюдалась резорбция эмбрионов.

Тотчас же после рождения от 51 новорожденного животного была зафиксирована tibia для гистологического изучения. Для контроля был взят 31 новорожденный крысенок от самок, не получивших инъекций гормона. Установлено, что у всех молодых крыс от самок второй группы никаких изменений в tibia не было заметно по сравнению с контролем. У крыс от самок первой группы, получавших большие дозы гормона, в трех случаях были установлены в tibia изменения, которые можно характеризовать как остеокластическую резорбцию кости. При этом необходимо отметить чрезвычайно большую вариацию в наличии этих изменений среди крысят одного и того же помета.

Так, крыса № 44 родила двух крысят, у одного из которых была чрезвычайно резко выражена остеокластическая резорбция кости с замещением полностью резорбированных трабекул мезенхиматозной тканью. У второго же крысенка tibia была почти нормальной. Крыса № 51 родила 6 крысят, из которых только у одного или двух были более или менее ясно выражены признаки остеокластической резорбции.

2. Опыт на морских свинках

Морские свинки, вступившие в опыт на второй день после рождения, по условиям эксперимента распадаются на 3 группы.

Первая группа состояла из четырех подопытных и двух контрольных животных. Подопытным свинкам было введено подкожно по 240 единиц гормона в продолжение 12 дней, после чего животные были убиты.

Вторая группа состояла из двух подопытных и трех контрольных свинок. Подопытным свинкам подкожно введено по 700 единиц гормона в продолжение 65 дней.

Третья группа состояла из двух подопытных и одного контрольного животного.

Подопытным свинкам было введено по 1 180 единиц гормона в продолжение 77 дней.

Гистологическое изучение tibia показало, что у всех животных первой группы, получивших по 240 единиц гормона в течение 12 дней, была сильная остеокластическая резорбция костных трабекул эндохондральной зоны с замещением мезенхимной тканью. Остеокласты в большом количестве присутствуют не только в зоне резорбции трабекул, но и часто в костном мозгу. У всех животных второй и третьей группы была найдена совершенно иная картина изменений. Резорбции нет. Эпифизарный хрящ, так же как и у контроля, состоит из 9—11 рядов клеток. Зона мощно развитых трабекул в 5—8 раз превышает по высоте зону хряща, что резко отличает кости подопытных животных от контрольных. У контроля мощность хрящевой зоны и зоны трабекул приблизительно одинакова.

В костях подопытных свинок между трабекулами наблюдается большое скопление ткани мезенхимного характера, содержащей в себе большое количество остеобластов. Остеокласты присутствуют в ограниченном количестве. В некоторых случаях наблюдается незначительная гиперемия. Костный мозг имеет нормальную жировую структуру.

3. Опыт на молодых крысах

Родившиеся от нормальных самок крысы брались в опыт в период со 2-го по 9-й день после рождения. Первая группа крыс состояла из пяти подопытных и трех контрольных животных. Двум из подопытных крыс было введено подкожно по 24 единицы гормона в продолжение 9 дней, двум по 86 единиц гормона за тот же срок времени и одной крысе введено 106 единиц гормона в продолжение 11 дней.

Гистологическое изучение tibia этих крыс дало следующие результаты: у двух крыс первой группы, получивших по 24 единицы гормона в продолжение 9 дней, не было установлено активного процесса резорбции кости. В отдельных участках эндохондрального окостенения найдены незначительные скопления остеокластов. Иная картина наблюдалась в костях крыс, получивших по 86 и 106 единиц гормона. В tibia этих животных присутствуют очаги интенсивной остеокластической резорбции с замещением костной ткани тканью фиброзной. В костном мозгу, в отличие от контроля, установлено большое количество остеокластов.

Вторая группа состояла из двух подопытных и одного контрольного животного. Одной из этих подопытных крыс в течение 49 дней введено 230 единиц гормона, другой введено 300 единиц гормона в продолжение 77 дней.

Третья группа состояла из двух подопытных и двух контрольных крыс. Одной из подопытных крыс введено 400 единиц гормона в течение 92 дней, другой—460 единиц гормона в продолжение 100 дней.

Четвертая группа состояла из четырех подопытных и трех контрольных животных.

Три подопытные крысы получили по 606 единиц гормона в течение 100 дней, а четвертая крыса получила 620 единиц гормона в течение 109 дней. Гистологическое изучение tibia от животных второй, третьей и четвертой групп показало, что продолжительные инъекции паратиреоидного гормона вызывают изменения, сходные с теми, которые были нами описаны в длительных опытах с морскими свинками. Резорбция кости не наблюдалась. Зона мощно развитых костных трабекул в 6—10 раз более по высоте зоны хряща. В то же время у контрольных животных зона трабекул и зона хряща приблизительно равной величины. Между трабекулами наблюдалось большое скопление ткани мезенхимного характера, содержащей в себе значительное количество остеобластов. Остеокласты редки. Мозг имеет нормальную жировую структуру.

Выводы

Итак, наши опыты позволяют сделать следующие заключения:

1. Гормональное начало окощитовидной железы, введенное беременным самкам, проникает через плаценту и действует на развивающуюся кость. Этот факт устанавливается нами впервые. Однако для того, чтобы этот препарат проник, необходимо введение больших доз.

2. На развитие костей только что родившихся животных наш препарат тоже оказывает влияние, причем при кратковременном введении действие иное, чем при длительном.

3. Гистологическое исследование костеобразовательных процессов в tibia эмбрионов показало, что паратиреоидный гормон возбуждает усиленную остеокластическую деятельность, в результате которой происходит резорбция эндохондрального окостенения и активация внутрикостной мезенхимы. При длительном введении вновь появляется большое количество трабекул в кости и из активированной мезенхимы образуются остеобласты.

4. Те же явления резорбции эндохондрального окостенения мы наблюдали и у части эмбрионов при их рождении.

5. Описанные нами изменения показывают, что и у эмбрионов явления, подобные фиброзу оститы, могут возникнуть на почве избыточного введения паратиреоидного гормона.

6. Действие паратогормона (гормонального начала околотитовидной железы) на эндохондральный процесс и на активацию мезенхимы представляет интерес и требует дальнейшего анализа.

Лаборатория гистогенеза
Института эволюционной морфологии,
им. А. Н. Северцова.
Академия Наук СССР.

Поступило
17 VII 1938.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Bülbring, Arch. exp. Path. u. Pharm., **162**, 209 (1931). ² Burns, Biochem. Journ., **23**, 853 (1929). ³ Burrows, Am. Journ. Anat., **62**, 257 (1938). ⁴ Cuthbertson a. Mackey, Glasgow Med. Journ., **73**, 249 (1935). ⁵ Greenwald a. Gross, Journ. Biol. Chem., **68**, 325 (1926). ⁶ Hunter, The Lancet (1897, 1930); Proc. Roy. Soc. Med., **23**, 27 (1929). ⁷ Jaffe a. Bodansky, Journ. Exp. Med., **52**, 669 (1930, a). ⁸ Jaffe a. Bodansky, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., **27**, 795 (1930, b). ⁹ Jaffe, Bodansky a. Blair, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., **27**, 710 (1930). ¹⁰ Jaffe, Bodansky a. Blair, Arch. Path., **11**, 207 (1931, a). ¹¹ Jaffe, Bodansky a. Blair, Arch. Path., **12**, 715 (1931, b). ¹² Jaffe, Bodansky a. Blair, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., **28**, 793 (1931, c). ¹³ Johnson, Am. Journ. Med. Sci., **183**, 761 (1932, a). ¹⁴ Johnson, Am. Journ. Med. Sci., **183**, 769 (1932, b). ¹⁵ Johnson, Am. Journ. Med. Sci., **183**, 776 (1932, c). ¹⁶ Lambie, Kermarck a. Harvey, Nature, **123**, 348 (1929). ¹⁷ Pugsley a. Seyle, Journ. Physiol., **79**, 113 (1933). ¹⁸ Seyle, Arch. Path., **14**, 60 (1932, a). ¹⁹ Seyle, Endocrinology, **16**, 547 (1932, b).