

Л. Ф. БЕРЕЗКИНА

ВЛИЯНИЕ ПОЛОВОГО ГОРМОНА НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТИ

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 24 IX 1947)

Несмотря на большое количество работ, посвященных действию половых гормонов на развивающиеся кости, влияние их на регенерацию костных элементов скелета почти не изучено. За исключением появившейся в 1945 г. статьи Браш (1), мы не знаем ни одной работы, в которой было бы дано описание гистогенетических процессов, возникающих при заживлении костных переломов при экспериментальном воздействии половыми гормонами. В частности, совсем не обследованы ранние стадии гистогенезов костной ткани при переломах, имеющих самое серьезное значение для понимания регенерационного процесса. Поэтому нам казалось интересным проследить действие половых гормонов на костные гистогенезы при сращении переломов.

Материал и метод. Так как в оценке действия мужского и женского гормона на кость и реакции на них со стороны кости самца и самки имеются разногласия (2-5), мы взяли в опыт животных обоего пола как нормальных, так и кастратов и испробовали и эстрон и тестостерон. Всего в опыте было 70 крыс в возрасте 2 месяцев, из них 40 самцов и 30 самок. Все подопытные крысы подвергались перелому левой голени. В опытах с кастратами животные кастрировались за две недели до этого. На другой же день после перелома начинались инъекции тестостерона пропионата («Апертан» Boehringer) или эстрона Lilly в масляном растворе. Контрольные животные получали соответствующее количество одного масла. Каждой крысе вводилось 50 единиц гормона в неделю. Срок наблюдения 18—20 дней. Всего было поставлено 6 серий опытов, в которых эстрон вводился и самкам и самцам, как нормальным, так и кастрированным, а тестостерон только самцам, так как большинство литературных данных говорит о том, что мужской половой гормон менее активен в отношении влияния на кость. Полученный в наших опытах материал фиксировался в разные сроки в ценкер-формоле (основная масса через 13 и 18 дней после операции), декальцинировался и заключался в целлоидин-парафин. Препараты окрашивались гематоксилином с эозином или азаном по Гейденгайну.

Результаты наблюдений. У нормальных крыс через 6 дней после перелома все пространство между концами сломанной кости заполнено тканью разросшегося периоста. Это — волокнистая ткань, в которой видны скопления клеток, местами уже образовавшие хрящ. Этот молодой хрящ часто еще не имеет четких границ. Кость формируется вдоль обломков и в костномозговой полости при контакте с костным мозгом. Через 13 дней после перелома каллус весь состоит из хрящевой ткани, но в центральной части его еще можно обнаружить остатки волокнистой ткани разросшегося периоста, богато васкуляризованной.

Костная ткань образовалась вдоль обломков и на концах их. Через 18—20 дней хрящ замещается костной тканью, образующей костную мозоль, в которой хрящ встречается только в виде отдельных участков, а волокнистой ткани уже почти незаметно.

У кастрированных крыс через 6 дней после перелома наблюдается та же картина, что и у нормальных. Через 13 и даже через 16 дней после перелома в каллусе много хряща, но еще очень много и ткани разросшегося периоста, проходящей через все пространство между концами костей. Кость образуется вдоль обломков и на концах их. Через 18—20 дней после перелома каллус смешанный, состоящий из костной ткани, в которой довольно много хряща в виде островков или тяжей, идущих через всю мозоль. Балки молодой костной ткани гораздо более слабые, чем у нормальных крыс. Хрящ и волокнистая ткань, идущая между его участками, более обильны, чем в норме в эти сроки; они составляют около четверти всего каллуса.

При введении нормальным самцам тестостерона, а самкам — эстрогена можно было отметить незначительное ускорение процесса регенерации, так как в этом случае уже через 13 дней костная ткань заполняет почти всю область перелома; хрящ же имеется только в виде отдельных островков, волокнистой ткани мало. Через 18—20 дней в костной мозоли опытных животных гораздо меньше остатков хряща и волокнистой ткани, чем у контрольных в эти сроки.

Эстрон, введенный нормальным самцам, никакого влияния на ход регенерационного процесса не оказал.

Введение тестостерона кастрированным самцам и эстрогена кастрированным животным обоего пола снимало тормозящее действие кастрации, и гистологические картины каллуса опытных животных приближались к норме.

Параллельно с изучением гистологических картин каллуса мы наблюдали и эпифизарную пластинку, изменения которой под воздействием половых гормонов описаны многими авторами. В наших опытах эффект полового гормона на эпифизарной пластинке был выражен менее резко, чем это описывали Зильберберги (5, 10) и Браш. Это и понятно, так как дозы, примененные ими, а также и сроки наблюдения были значительно больше, чем у нас. Все же можно было отметить, что после кастрации пролиферация и дифференцировка клеток в эпифизарной пластинке происходила медленнее, чем в норме. Поэтому пластинка казалась шире, чем в соответствующем контроле, а граница между клетками, построенными в колонны и гипертрофированными, менее резкой.

Введение гормона стимулировало все процессы — и пролиферацию и клеточные превращения. Вследствие этого строение пластинки становилось менее правильным, граница клеток (в колоннах и гипертрофированных) более резкой, а иногда можно было отметить и нарастание матрицы. Инъекции гормона снимали в большей или меньшей степени последствия кастрации и приближали картину эпифизарной пластинки оперированного животного к нормальной.

Мы не обнаружили особенной разницы в размерах и строении костных балок под эпифизарной пластинкой ни в одной из серий опытов, но все же казалось, что они более массивны у крыс, получивших избыток гормона.

Обсуждение полученных результатов. Таким образом, наши наблюдения показали, что кастрация замедляет процесс регенерации кости, а введение полового гормона стимулирует его. Этот эффект был более четко выражен в сериях опытов с кастрированными животными, чем с нормальными. Наиболее ясно выраженные различия между ходом регенерации у кастрированных и нормальных крыс и у тех и

у других при введении гормона отмечались через 2 недели. Различия эти состояли в количественном соотношении и состоянии трех тканей: костной, хрящевой и волокнистой, т. е. в темпах образования костной мозоли.

Мы не могли отметить никаких различий ни в течении регенерации у самцов и самок, ни в их реакции на вводимый гормон при введении гормона того же пола.

Эстрон, введенный нормальному самцу, не оказывает никакого эффекта ни на строение его костей, ни на течение регенерационного процесса. Повидимому, гормон другого пола действует только на кастратов, а у животных с функционирующими гонадами влияние вводимого гормона подавляется уже имеющимся в организме гормоном другого пола. Это предположение находит подтверждение в работах Гарднера и Пфейффер (6, 7), установивших, что у самцов мышей кость изменяется под воздействием эстрогена меньше, чем у самок, и что одновременное введение тестостерона предотвращает изменения в кости, вызываемые эстроном. Что касается изменений в эпифизарной пластинке, вызываемых тестостероном и эстроном, то по характеру гормонального воздействия эти изменения полностью соответствовали картинам регенерационного процесса. Поэтому мы не можем подтвердить наблюдения Браш о противоположности эффекта эстрогена на эпифизарную пластинку и на формирование каллуса. Вероятно, несовпадение результатов наших наблюдений зависит от разницы в сроках наблюдений, возрасте животных и дозировке гормона. Из работы Зильбербергов (5) мы знаем, что воздействие эстрогена у новорожденных морских свинок сперва подавляет, а затем стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки.

Рубинштейн и Соломон (8) установили, что введение 0,05 мг тестостерона в день вызывает у растущих белых крыс увеличение веса и длины тела, в то время как 1 мг ежедневно подавляет эти процессы даже у кастратов больше, чем одна кастрация.

Гарднер (9) наблюдал, что длительное введение больших доз эстрогена вызывает токсический эффект и дает опухоли грудных желез и гипофиза. Возможно, что им же может быть вызвано торможение регенерации.

Таким образом, мы видим, что доза гормона, срок воздействия, возраст, а для нормальных крыс и пол, имеют значение при учете эффекта полового гормона на кость. У Браш как раз животные были взяты в опыт без учета пола, чем и можно объяснить наблюдавшееся ею явление, что у многих опытных животных регенерация произошла в те же сроки, что и у контрольных.

Мы еще не можем говорить о механизме действия полового гормона на регенерацию кости, но мы можем утверждать, что наличие или отсутствие полового гормона не безразлично для хода регенерационного процесса. Влияние его на кость наверно неспецифично. Мы знаем, что половой гормон стимулирует кроветворение, и в наших опытных препаратах мы наблюдали базофилию костного мозга, которая обязательно сопровождалась более продвинутой картиной заживления перелома. Возможно, что половой гормон стимулирует и многие другие процессы в организме, а через них и процесс регенерации кости.

В ы в о д ы

1. Кастрация тормозит процесс регенерации кости.
2. Введение полового гормона кастратам снимает тормозящее действие кастрации на регенерирующий процесс.
3. Избыток гормона стимулирует процесс сращения перелома только при введении тестостерона самцам и эстрогена самкам.
4. Введение эстрогена нормальному самцу не оказывает стимулирующего

шего влияния на регенерацию кости у крыс; это заставляет предполагать, что циркулирующий в крови животного мужской гормон уничтожает действие введенного женского гормона.

5. Никаких качественных различий в процессе регенерации во всех сериях опытов не установлено. Вся разница состояла в темпах формирования мозоли; она выражалась в количественном соотношении и состоянии трех тканей: костной, хрящевой и волокнистой.

6. Гистологические картины каллуса по характеру воздействия гормона полностью соответствовали картинам изменений в эпифизарной пластинке.

Лаборатория гистогенеза
Института эволюционной морфологии
Академии Наук СССР

Поступило
24 IX 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ E. V. Bruch, *Amer. J. Anat.*, 76, No. 3, 339 (1945). ² H. G. Day and R. H. Follis jr. *Endocrinology*, 28, No. 1, 83 (1941). ³ O. Riddle, V. M. Rauch and G. S. Smith, *ibid.*, 36, No. 1, 41 (1945). ⁴ A. R. Ringoer *J. Morphology*, 77, No. 2 (1945). ⁵ M. Silberberg and R. Silberberg, *Anat. Rec.*, 95, 2, 97 (1946). ⁶ W. U. Gardner and C. A. Pfeiffer, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 38, No. 4, 599 (1938). ⁷ W. U. Gardner, *Endocrinology*, 32, No. 2 (1943). ⁸ H. S. Rubinstein and M. L. Solomon, *ibid.* 28, 229 (1941). ⁹ W. U. Gardner, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 45, No. 1 (1940). ¹⁰ M. Silberberg and R. Silberberg, *Anat. Rec.*, 78, No. 4, 549 (1940).