

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

Г. И. ГИНЦБУРГ

**ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ ЧЕРЕПА У ВЗРОСЛЫХ КРЫС  
И СОБАК**

*(Представлено академиком А. И. Абрикосовым 6 X 1952)*

Начатые в 1949 г. исследования<sup>(3, 1)</sup>, направленные на поиски биологического метода замещения костных дефектов черепа, были продолжены в 1951 г. Полученные в процессе этих исследований результаты в известной мере подтверждают правильность тех предварительных выводов, которые были сделаны<sup>(1-3)</sup> в отношении большой пластичности и формообразовательной активности костей молодых животных или эмбрионов, а также подтверждают данные о возможности использования черепных закладок молодых животных для замещения дефектов черепа у взрослых животных.

Как известно<sup>(1)</sup>, у молодых собак (в возрасте до 6 мес.) и у кроликов в любом возрасте наблюдается регенерация черепных костей после нанесения дефекта без каких-либо дополнительных, стимулирующих регенерацию воздействий. В связи с этим дальнейшее исследование вопроса о замещении дефектов черепа проводилось на взрослых собаках, в возрасте от 1 до 5 лет. Кроме того, вспомогательные и сравнительные опыты были поставлены на белых крысах, в возрасте не моложе 6 мес. Всего было поставлено три основных серии опытов.

I. Контрольные опыты — нанесение дефекта на теменной кости (обычно на правой) без замещения закладкой. У крыс дефект наносился размером от  $3 \times 5$  до  $4 \times 8$  мм. У собак контрольные опыты не ставились, так как в нашей коллективной работе<sup>(1)</sup> эти опыты на взрослых собаках дали достаточно убедительный результат — дефект не замещался костью. Поэтому решено было изучить течение регенерации незамещенного дефекта черепа у щенят 4—6-месячного возраста. Дефект им наносился размером 18—20 мм в диаметре. В остальных сериях опытов на собаках наносились дефекты таких же размеров.

II. Замещение дефекта закладкой черепа новорожденного животного (которую для краткости будем называть «зрелой закладкой»). Эти закладки у собак использовались консервированные при  $+2$  —  $+4^\circ$  в течение 2—7 дней, а у крыс — как консервированные, так и полученные в момент операции. Разницы в их поведении после пересадки уловить не удалось.

III. Замещение дефекта закладкой черепа эмбриона (которую будем называть «молодой закладкой»). В опытах на крысах использованы закладки черепа эмбрионов 17—18- и 19—20-дневного возраста, а на собаках 45—50-дневного возраста, которые, так же как во второй серии опытов, использовались как в свежем виде, так и консервированные без заметной разницы в результатах опытов<sup>(1)</sup>.

Техника операций описана в работе (1). Здесь мы укажем только на некоторые детали. Во всех трех сериях опытов на крысах при нанесении дефекта надкостница удалялась вместе с костью, поэтому дефект или трансплантат, помещавшийся на твердую мозговую оболочку край в край с костным ложем, закрывался только кожей.

В опытах на собаках перед нанесением дефекта на кость надкостница отсепаровывалась вместе с мышцами или отдельно от них, а затем область дефекта с трансплантатом или без него закрывалась надкостницей, мышцами и кожей. Последние сшивались порознь. В некоторых опытах надкостница совсем удалялась с области дефекта, но, как выяснилось в дальнейшем, это не оказывало заметного влияния на результат.

Всего под опытом было 82 крысы и 13 собак. У крыс опыт длился от 8 до 200 дней, а у собак — от 7 дней до года. Значительная часть материала фиксировалась в жидкости Ценкера, а затем готовились гистологические препараты, которые окрашивались по Маллори, азановым методом по Гейденгайну, гематоксилином Эрлиха, Карачи и железным гематоксилином Гейденгайна. Описание результатов опытов будем проводить по отдельным сериям, параллельно на крысах и собаках.

Контрольные опыты. Всего под опытом было 20 крыс. 7 крыс было забито в ранние сроки после операции для гистологического исследования и 13 крыс — в различные сроки от 3 до 7 мес. после начала опыта. Щенята забиты в различные сроки от 7 до 105 дней после операции. У крыс в одном из 13 случаев макроскопический дефект оказался закрыт плотной тканью, напоминавшей кость, однако при гистологическом изучении этого случая оказалось, что, так же как у остальных крыс, регенерации кости не происходит. Наблюдается лишь образование в дефекте сравнительно тонкой фиброзной пленки, к которой обычно прочно прирастает твердая мозговая оболочка, а надкостница, вращая в дефект вместе с соеличительной тканью, теряется в рубце. В некоторых случаях можно видеть, как вращающаяся в дефект надкостница обрастает своим внутренним слоем костные края дефекта, а наружный ее слой растет по дефекту, сливаясь с упомянутой соединительной тканью.

Острые костные края дефекта постепенно утрачивают свои выступы, округляются и иногда образуют небольшие выросты. Кроме того, можно наблюдать резорбцию отдельных мелких костных осколков, оказавшихся в дефекте, а также новообразование кости в небольших трещинах вблизи краев дефекта. При этом наблюдается следующая картина. Кость у краев трещины дедифференцируется, в результате чего становится хорошо заметным волокнистое строение ее основного вещества. Затем можно видеть, как из края кости толстые шарпеевские волокна растут к противоположному краю трещины. У самых краев кости между выходящими из нее волокнами образуется довольно значительное скопление остеообластов. В дальнейшем плотность волокон в трещине увеличивается, а остеообласты распределяются более или менее равномерно по всему пучку волокон, в образованных их петлями полостях. Плотность волокон все нарастает, и через 5—7 мес. после операции структура кости в трещине полностью восстанавливается.

Надо сказать, что вращающаяся иногда в такие трещины надкостница также принимает участие в образовании кости. Однако пучок ее более тонких волокон легко отличить от грубых шарпеевских волокон, которые вращаются в трещину из самой кости и хорошо прослеживаются в последней в виде довольно толстых тяжей. Такая картина наблюдается только в небольших трещинах. Основной дефект закрывается лишь сравнительно тонким слоем рубцовой ткани. Таким образом, у взрослых крыс регенерация кости в незамещенном дефекте черепа не происходит, несмотря на значительную длительность опытов. У щенят регенерация кости в основном дефекте происходит, так же как у крыс, в небольших трещинах. К 105 дню после операции у щенят уже начинается окостене-

ние в дефекте. Таким образом, эти данные о регенерации черепных костей у щенят до 6-месячного возраста совпадают с данными нашей коллективной работы (1), в которой была показана регенерация черепных костей у щенят и ее отсутствие у взрослых собак (старше года).

Переходим к описанию результатов основных серий опытов.

Молодые закладки черепа собаки представляют собой еще непрочные, тонкие образования, состоящие из соединительнотканых косточек, образующих единую систему балок и перекладин без признаков возникновения остеонов. В зрелой закладке можно видеть ту же систему костных балок и перекладин, но последние стали крупнее и уже начинается образование остеонов. Молодые закладки черепа крыс представляют собой сгущения мезенхимных клеток, в зрелых закладках эти сгущения преобразуются в систему костных балок и перекладин.

Во II серии опытов (замещение зрелой закладкой) было прооперировано 36 крыс и 4 собаки. Из них 7 крыс и 2 собаки забиты для гистологического исследования в ранние сроки после операции, а остальные — на 5—7 мес. (крысы) и на 8—10 мес. (собаки). Макроскопически у всех крыс и собак дефект оказался закрыт плотной костной тканью. При этом с внутренней стороны черепа область дефекта обнаруживается только по приросшей к ней твердой мозговой оболочке. Никаких других признаков бывшего дефекта с внутренней стороны черепа не обнаруживается. С наружной стороны, особенно у собак, дефект обычно хорошо заметен по круглому углублению на черепе с вросшими в него мышцами.

При гистологическом исследовании удалось проследить некоторые изменения в области дефекта и в трансплантате, которые позволяют сделать предположение о способе образования кости в дефекте в условиях подобных опытов.

Прежде чем перейти к изложению результатов гистологического исследования, целесообразно привести результаты III серии опытов (с пересадками молодых закладок), которые во многих отношениях протекают сходным образом со II серией.

В III серии опытов было прооперировано 26 крыс и 4 собаки; 2 собаки забиты в начале опыта, а 2 — на 9 и 13 мес. после операции. У первой из последних двух собак образовалась кость в области дефекта, а у второй он оказался закрыт тонкой фиброзной пленкой. Из 13 крыс, забитых на 150—200 день после операции, у 4 дефект оказался закрыт фиброзной пленкой, а у 9 образовалась кость. Из этих макроскопических данных следует, что в опытах с молодыми (эмбриональными) закладками как у крыс, так и у собак в некоторых случаях результат получается отрицательный и дефект не замещается костью.

Изучение гистологических препаратов этих серий опытов позволило установить, что трансплантат быстро обрастает волокнистой соединительной тканью и надкостницей хозяина, которые активно растут к дефекту, как и в I (контрольной) серии опытов. Одновременно часто наблюдается дедифференцировка костных краев дефекта и уже описанный выше рост шарпеевских волокон из кости в дефект с образованием скопления остеобластов у краев дефекта. Трансплантат в это время (8—120 день после операции) обычно распадается на отдельные мелкие костные островки, которые постепенно резорбируются при участии фагоцитов крови, в большом количестве заполняющих область дефекта и концентрирующихся вокруг этих островков. Иногда картина разрушения трансплантата носит иной характер и больше напоминает обычную дедифференцировку и распад без явных признаков фагоцитоза. При этом костные островки претерпевают изменения, подобные уже описанным изменениям краев кости в трещинах, но этот распад здесь обычно идет до конца. Волокна и отдельные уцелевшие при распаде клетки трансплантата теряются в массе волокон и клеток надкостницы и соединительной ткани, заполняющих дефект. Однако не все островки трансплантата подвергаются резорб-

ции или распаду. Некоторые из них, повидимому, не только сохраняются, но, приживляясь, дифференцируются и развиваются.

Описанная картина состояния дефекта через 3—4 мес. после пересадки в него закладки очень характерна и предшествует началу образования кости, обнаруживаемому при гистологическом исследовании. Процесс этот развивается путем постепенного уплотнения массы волокон, заполняющих дефект, и более равномерного распределения остеобластов в петлях этих волокон. По мере уплотнения волокон и накопления между ними основного вещества остеобласты оказываются замурованными в полостях формирующейся кости, превращаясь в типичные остециты.

Этот процесс окостенения идет не одновременно по всему дефекту, но нельзя отметить и мест его преимущественного начала. Иногда окостенение раньше начинается в отдельных точках у краев или в центре дефекта, а иногда одновременно в разных местах. В дальнейшем отдельные окостеневшие участки соединяются в единую костную структуру, отличающуюся от старой кости хозяина только меньшей толщиной и отсутствием костно-мозговых полостей, которые, однако, развиваются в дальнейшем, по мере развития и дифференцировки новообразованной кости.

Проследить судьбу отдельных, сохранившихся к началу окостенения островков трансплантата не удалось. Повидимому, они все же резорбируются, хотя возможно также их включение в формирующуюся кость. Последнее предположение кажется вероятным в связи с обнаружением в нескольких случаях в опытах на крысах полного приживления, развития и дифференцировки в кость пересаженной закладки. Однако, несмотря на это, такая закладка не образовала единого целого с костями хозяина и отделена от их краев слоем соединительной ткани. К сожалению, таких случаев было всего 3, и поэтому проследить развитие такой прижившейся закладки не удалось.

Из всего изложенного в этой работе можно сделать следующие заключения.

1. После нанесения дефектов в черепе взрослых крыс при отсутствии каких-либо дополнительных воздействий, стимулирующих регенерацию, образования костной ткани в дефекте не происходит и он замещается рубцовой тканью.

2. Дефекты в черепе взрослых крыс и собак, закрытые черепными закладками, взятыми от новорожденных животных, замещаются костной тканью. При этом трансплантат резорбируется частично или полностью, и кость возникает путем новообразования.

3. Черепные закладки, взятые от эмбрионов и пересаженные в дефекты черепа взрослых крыс и собак, также резорбируются и в большинстве случаев вызывают новообразование кости, полностью замещающей дефект.

4. Таким образом, чем старше донор (повидимому, до известного возраста), от которого взят трансплантат, тем больше случаев новообразования кости в дефекте черепа в результате пересадки.

5. Свежие и консервированные до 7 дней при температуре  $+2 - +4^{\circ}$  закладки эмбрионов или новорожденных животных после их пересадки в дефект черепа взрослого животного претерпевают в общем одинаковые изменения (резорбируются) и приводят к одному конечному результату.

Институт морфологии животных им. А. Н. Северцова  
Академии наук СССР

Поступило  
25 IX 1952

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> Н. Ф. Баракина, Г. И. Гинцбург и др., ДАН, 87, № 4 (1952). <sup>2</sup> Г. И. Гинцбург, ДАН, 81, № 3 (1951). <sup>3</sup> Л. В. Полежаев, ДАН, 77, № 3 (1951).