

© М. Г. ШУБИЧ, Л. В. ЛОМТАТИДЗЕ, 2010

УДК 616-091:93]:92 МАКСИМОВ

Ключевые слова: *Максимов, стволовые клетки, кроветворение, соединительная ткань.*

М. Г. Шубич, Л. В. Ломтатидзе

АЛЕКСАНДР МАКСИМОВ: ОТ ТРУДОВ ПО ПАТОЛОГИИ К СОЗДАНИЮ УЧЕНИЯ О СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Александр Александрович Максимов, морфологически обосновавший представление о стволовой клетке как едином источнике развития всех элементов кроветворения и многих клеток соединительной ткани (СТ), был достойным продолжателем дела выдающихся ученых второй половины XIX века: Рудольфа Вирхова, Ильи Мечникова, Юлиуса Конгейма и Пауля Эрлиха [1, 6, 13, 15].

А. А. Максимов родился 22 января 1874 г. в Санкт-Петербурге в состоятельной купеческой семье, создавшей материальные условия для получения сыном хорошего образования и проведения первых этапов научной работы. Уже в ранней юности Максимов проявил незаурядные способности. В 1891 г. он блестяще окончил частную немецкую гимназию Карла Мая и поступил в Военно-меди-

цинскую академию. Еще во время обучения Максимов под руководством профессора К. Н. Виноградова выполнил свои первые научные работы на кафедре патологической анатомии⁸, а его исследование "Гистогенез экспериментально вызванного амилоидного перерождения печени у животных" получило премию и было опубликовано в журнале "Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии" [3, 4].

По окончании академии Максимов, признанный первым среди всех выпускников, продолжил свои исследования по патологической анатомии и в 1898 г. защитил докторскую диссертацию "К вопросу о патологической регенерации семенной железы", выполненную на основе хронических экспериментов на животных разных видов. В этой работе Максимов проследил гистологические изменения СТ при воспалительной реакции: миграцию лейкоцитов крови, их деятельность и трансформацию в месте повреждения, пролиферацию фибробластов и организацию рубца [3, 4, 10]. Бесспорно, что именно в это время у Максимова сформировался круг интересов к проблемам, разрешению которых он посвятил свои исследования в научной командировке.

В декабре 1900 г. доктор медицины Максимов отправился в Германию. Проведя короткое время в лаборатории основателя учения о мезенхиме известного эмбриолога О. Гертвига (Берлин), он получил рабочее место в Институте патологической анатомии и общей патологии профессора Эрнста Циглера (Фрейбург), который был центром изучения интересовавших Максимова проблем. Для изучения формирования СТ при асептическом воспалении в те годы на кафедрах патологической анатомии в России (Петербург, Харьков) нередко применялась подкожная имплантация стерильных стеклянных камер [2, 16]. Но особенно широкий размах использования эта техника приобрела в исследованиях Э. Циглера, который, будучи в прошлом учеником Конгейма, сначала утверждал, что источником развития СТ при воспалении являются эмигрировавшие лейкоциты, а потом на основе нового комплекса работ своей лаборатории выдвинул тезис, согласно которому СТ в ходе воспалительного процесса возникает исключительно в результате размножения местных тканевых элементов [16]. Такого же взгляда в своих собственных исследованиях придерживался известный русский патолог В. К. Высокович [2]. После доклада Циглера на Международном медицинском конгрессе в Берлине (1890 г.) эта концепция получила всеобщее признание [14].

Однако главной самостоятельной целью работы Максимова во Фрейбурге стало изучение соотношения роли гематогенных и местных тканевых элементов в воспалительном гистогенезе СТ [16]. Для этого он разработал принципиально новый метод, позволяющий сопоставить картины прижизненного наблюдения на нагревательном столике микроскопа с изображениями, получаемыми в окрашенных гистологических препаратах. С этой целью Максимов изобрел разбираемую камеру, стеклян-

ные стенки которой по окончании прижизненного наблюдения разъединялись, а затем, после фиксации и окрашивания, заключались в канадский бальзам. Такой метод давал возможность изучать СТ как внутри, так и снаружи камеры в образующейся вокруг нее соединительнотканной капсуле. Наряду с этим в качестве имплантатов были использованы целлоидиновые камеры и трубочки, которые изучались сходным образом. Как правило, имплантация проводилась в межмышечную СТ брюшной стенки кроликов. Проверочные опыты были поставлены на собаках и голубях. К тому времени был разработан богатый арсенал методик окрашивания, который был полностью использован Максимовым⁹. Срок наблюдения охватывал все время развития асептического воспаления, продолжаясь от 19 ч после имплантации до 40—65 сут при тщательном микроскопическом исследовании на всех этапах изучения. Подчеркнем, что свои эксперименты Максимов предварял исследованием нативных и окрашенных препаратов нормальной крови и рыхлой СТ кролика. Анализ литературы и результаты своей упорной работы Максимов изложил в книге "Экспериментальное исследование воспалительного новообразования соединительной ткани" [16] на 255 страницах убористого немецкого текста с приложением 174 великолепных, частично цветных рисунков, собственноручно выполненных автором и сведенных в 13 обзорных таблиц, напоминающих живописные панно [16].

В результате своих исследований Максимов установил, что гистогенез образования СТ в содержимом камеры и в ее капсуле является однотипным и различается лишь временными характеристиками и степенью выраженности. Уже в начале наблюдения (19 ч) в камере наряду с полиморфно-ядерными псевдоэозинофилами (у человека они соответствуют нейтрофилам) появляется множество округлых одноядерных клеток, способных к амебоидному движению. Большинство из них по строению полностью соответствует малым лимфоцитам крови, остальные имеют более крупные размеры и овальные, иногда почковидные ядра. В СТ капсулы эти клетки Максимов уже идентифицирует как гематогенные лимфоциты и мононуклеары, поскольку признаки размножения местных клеточных элементов полностью отсутствуют.

Лимфоциты в СТ, полагает Максимов, способны к гипертрофии и превращению в мононуклеары. Вопреки классификации Эрлиха, полностью разделяющей эти элементы [6], Максимов объединяет их в одну категорию под названием "полибласты", которые "в подавляющем большинстве являются эмигрировавшими из кровеносных сосудов лимфоцитами, а также мононуклеарными лейкоцитами, т. е. лимфоцитами вообще" [16].

В цитоплазме наиболее крупных полибластов Максимов отмечает постоянное присутствие поглощенных частиц, часто это обрывки эритроцитов или полиморфно-ядерных лейкоцитов. Ему даже удается разглядеть поглощенные частицы внутри светлых вакуолей (ныне это фагосомы). Все эти картины Максимов объясняет способностью круп-

⁸Основной теоретической проблемой этой кафедры со времени ее основания М. М. Рудневым был гистогенез [5].

⁹Заметим, что этот арсенал сделал бы честь любой гистологической лаборатории вплоть до наступления эры гистохимии во второй половине прошлого века.

ных полибластов к фагоцитозу, таким образом, он не только даст детальное описание макрофагов СТ, но и впервые устанавливает их гематогенное происхождение.

В ходе дальнейшего изучения воспаления Максимов доказал факт активной эмиграции лимфоцитов из кровеносных сосудов и подтвердил способность этих клеток к амебoidalному движению прямым наблюдением за свежей кровью кролика на нагревательном столике микроскопа. Подчеркнем, что оба эти явления в то время категорически отрицались. Таким образом, эти новые данные Максимова вполне заслуживают ранга открытия. Максимов помещает эмигрировавший лимфоцит в центр воспалительного СТ. Убедительно, с тончайшими цитологическими подробностями он описывает трансформацию малого лимфоцита в гигантский (ныне это лимфобласт, или иммунобласт) и устанавливает ряд переходных форм по направлению к плазматическим клеткам. Таким образом, впервые в мировой науке Максимовым выяснены структурные основы того, что мы сейчас называем антигензависимой бласттрансформацией, пролиферацией и дифференцировкой лимфоцитов [14]. Наряду с этим Максимов описал и другое направление дифференцировки лимфоцитов. Так, он пишет, что в ходе воспалительного процесса часть полибластов изменяют свой вид: они становятся сначала отростчатыми, а затем эпителиоидными клетками. Последние, сливаясь, дают начало гигантским многоядерным клеткам, характерным для присутствия инородных тел [16]. В настоящее время можно констатировать, что на основе установления ряда переходных форм Максимова обнаружил неизвестный до тех пор вид моноцитарно-макрофагального гистогенеза в СТ, но ошибочно поставил лимфоцит в исходный пункт этой гематогенно-соединительнотканной клеточной линии [14]. Подчеркнем, однако, что именно понимание Максимовым лимфоцитов как единого источника разных направлений гистогенеза в СТ побудило его дать этим клеткам наименование "полибласты".

Фибробласты определяются в капсуле, окружающей камеру, на 2,5—4-й день эксперимента. Многие из них претерпевают митоз, картины которого выявляются с поразительной четкостью. Направление отростков у части фибробластов позволяет заключить, что они способны к активному передвижению и направляются внутрь камеры. К 9-му дню эксперимента фибробластов в капсуле становится особенно много, а в цитоплазме появляются тончайшие фибриллы, которые простираются до окончания отростков. К 15-му дню количество фибробластов нарастает, они сплетаются своими отростками и образуют плоские слои. Несколько позже у многих фибробластов наблюдается экстрацеллюлярная локализация тончайших фибрилл, которые как бы выталкиваются за пределы клетки [16]. По сути дела эти микроскопические картины предвосхищают открытую гораздо позже секреторную природу образования коллагена [14]. Максимов сомневается в правильности принятого тогда взгляда о происхождении фибробластов из блуждающих клеток СТ. Фибробласты, по его заключению, — это постоянные местные клетки СТ, которые при повреждении размножаются, передвигаются в его сторону и в конце концов обеспечивают образование рубца. С вращением крове-

носных сосудов, сроки которого варьируют начиная с 9 дней, в содержимом камер происходят те же гистогенетические процессы, что и в капсулах.

В наше время понятно, что понимание Максимовым лимфоцита и макрофага как единого клеточного вида было ошибкой¹⁰. Но эта ошибка была именно таким свехобобщением, которое, как считал нобелевский лауреат Андре Львов, иногда является плодотворным путем к открытиям [14], и эти открытия, как мы теперь хорошо знаем, были сделаны Максимовым.

Вооружившись идеей единого предка разных клеточных линий СТ, Максимов уже в Петербурге расширил и углубил свои исследования воспалительного гистогенеза СТ в эксперименте на земноводных и млекопитающих, причем у последних дополнительно и при гнойном процессе. Обобщив все полученные результаты, Максимов сделал на 16-м Международном медицинском конгрессе в Будапеште доклад "Гистогенез воспаления", вызвавший оживленную дискуссию и полное одобрение [4, 5].

Здесь необходимо отметить, что еще в начале своей работы во Фрейбурге Максимов сформулировал четкие теоретические принципы: 1) гистогенезы, происходящие в зрелом организме, имеют в своей основе гистогенезы эмбриональные. Отсюда убеждение в общности гистогенезов крови и СТ, поскольку они имеют единый источник эмбрионального развития мезенхиму; 2) патологические гистогенезы имеют свои физиологические прототипы в виде нормальных гистогенезов здорового организма [16].

Надо полагать, что, следуя именно этим принципам, Максимов перенес центр своих исследований в сторону разрешения проблем нормального кроветворения и гистогенеза СТ, хотя по времени это совпало с избранием его профессором и начальником кафедры гистологии Военно-медицинской академии (1903 г.).

В ряде превосходных гистогенетических работ, поражающих одновременно ясностью изложения, точностью описания фактического материала и истине мастерскими рисунками, Максимов представляет картину эмбрионального и постнатального развития кроветворных элементов у млекопитающих и некоторых низших позвоночных начиная с самых ранних стадий. Большое внимание при этом Максимов уделяет эмбриональному развитию тимуса и тем самым создает основы современного понимания этого вопроса. Для уточнения хода постэмбрионального кроветворения Максимов в эксперименте изучает гетеротопическое образование кости и костного мозга в почке при перевязке почечных сосудов [10].

В 1909 г. в авторитетном международном журнале "Folia haematologica" (т. 8) появилась историческая публикация¹¹ "Лимфоцит, как общая стволовая клетка различных элементов крови", в которой Максимов подводит итоги этой серии своих работ. Приведем их в изложении профессора Московского университета А. Н. Крюкова, автора

¹⁰Отличать тканевые лимфоциты от молодых клеток макрофагального ряда возможно только посредством методов электронной микроскопии [11].

¹¹Одновременно она издается в виде книги [17].

первого русского руководства по гематологии, вышедшего в 1920 г. [6]. По его словам, Максимов впервые установил, что образование клеток крови происходят в эмбриогенезе экстравазально из освобождающихся мезенхимальных элементов, которые превращаются в круглые свободные клетки. Эти первичные кровяные клетки недолго остаются в примитивном состоянии и дифференцируются в первичные кровяные клетки, которые очень близко напоминают собой большие лимфоциты. В дальнейшем часть их уже совсем невозможно отличить от больших лимфоцитов, другая часть превращается в большие шарообразные элементы, цитоплазма которых вырабатывает гемоглобин, т. е. в примитивные эритробласты.

Первоначальная родоначальная клетка и в постнатальной жизни, подчеркивает Максимов, есть амeboвидный, индифферентный мезенхимальный элемент — лимфоцит, по существу везде и всегда одинаковый, различие же клеток, происходящих из него, зависит от того, что в различных местах он встречает разные внешние условия существования.

Максимов считает первичную кроветворную клетку¹² большим лимфоцитом и приписывает ей значение не просто клетки лимфатической природы, легко переходящей в миелоидную клетку или в эритробласт, а значение мультипотентной материнской клетки. Большой лимфоцит, подчеркивает Максимов, является материнской клеткой для красных телец, гранулоцитов и лимфоцитов. У низших позвоночных, как указывает Максимов, с особой очевидностью проявляется способность родоначальной амeboвидной лимфоидной клетки в зависимости от внешних условий, в которых она находится, давать начало то одним, то другим элементам дифференцирующее развитие. Эту родоначальную клетку он еще раз называет лимфоцитом [6].

Итак, с помощью доступных в ту пору гистологических методов Максимов, бесспорно, установил, что стволовой клеткой, т. е. единственным исходным пунктом для трех различных направлений кроветворения, является лимфоидная клетка, которую он отождествлял с лимфоцитом. Тем самым он придал принципиально новое значение понятию "стволовая клетка", которое прежде применялось редко и обозначало только родоначальный элемент для дифференцировки одной определенной клеточной линии. Более того, Максимов установил, что направление дифференцировки стволовой кроветворной клетки определяется ее микроокружением, т. е. по существу предвосхитил формирование понятия "ниша для стволовой клетки", которое в действительности было создано почти через сто лет [20, 21].

Принципиально важным для современной теории кроветворения, по заключению авторитетных гематологов, является открытие Максимовым

¹²При переводе предложенного Максимовым термина "Stammzelle" Крюков избегает чуждых тогдашнему читателю слов "стволовая клетка". Дело в том, что по-немецки существительное Stamm, действительно, значит "ствол", тогда как однокоренной глагол stammen имеет значение "происходить". Похожее соотношения есть и в английском языке. Позже, однако, термин "стволовая клетка" получил всеобщее распространение и приобрел соответствующий смысл.

4 групп клеток в кроветворных тканях: клеток с неограниченной потенцией развития, клеток с частично ограниченной, клеток со строго ограниченной потенцией развития и клеток, полностью дифференцированных, стареющих и погибающих с уже исчерпанным резервом потенций развития [11].

Итак, Максимов своими исследованиями внес решающий вклад в становление и окончательное утверждение унитарной теории кроветворения. Более того, он фактически предначертал план дальнейшего формирования всего учения о гемопоэзе и развития ряда других тканей.

Разумеется, нынешнее понимание биологических свойств стволовой кроветворной клетки и способы ее идентификации [9, 12, 22, 23] основаны на применении новых методов, принципиально отличающихся по возможностям от классического гистологического исследования. Тем не менее стволовая кроветворная клетка Максимова, в то время неизбежно трактуемая им как лимфоцит, по своему лимфоидному облику вполне соответствует современной стволовой клетке кроветворения CD36⁺ [23]. Получила конкретную структурно-молекулярную характеристику и ниша стволовой клетки [20, 21], открытая Максимовым задолго до возникновения этого понятия.

Вскоре после открытия метода тканевых культур Максимов для их изучения впервые в науке применяет совершенные гистологические методы. Несмотря на неблагоприятные условия в годы первой мировой войны, революции и разрухи, Максимов, оставаясь в Петрограде, интенсивно продолжает свои исследования [7]. В 1918 г. (!) он выпускает свой двухтомный учебник гистологии [8], позже напечатанный вторым изданием и ставший основой последующих русских учебников по этому предмету. Публикация достигнутых в тот период результатов в силу обстоятельств растянулась на длительное время. Научные заслуги Максимова получают в отечестве достойное признание, и он по представлению И. П. Павлова избирается в 1921 г. членом-корреспондентом Академии наук. Тем не менее Максимов через год покидает Россию и продолжает свою работу в Америке, где занимает пост профессора анатомии и руководителя лаборатории экспериментального изучения тканей [3].

Шестилетний период работы Максимова в Америке характеризуется исключительной продуктивностью. Из-под его пера выходят многочисленные работы, частью обобщающие результаты, полученные в Петрограде, частью уже целиком относящиеся к американскому периоду. Из последних особенно упоминаются заслуживают исследования по экспериментальному туберкулезу и гистогенезу туберкулезных бугорков *in vitro*. Эти работы ярко демонстрируют, что может дать экспериментальной патологии совершенная методика на широком общепатологическом основании [10]. В это время Максимовым создается классический учебник гистологии, выдержавший 7 изданий и получивший мировое распространение [19].

Завершают творчество Максимова две монографии. Одна из них — экспериментальная¹³, в ней шаг за шагом дается полная картина превращения вне организма лимфоидных элементов циркулирующей крови в настоящую СТ с волокнистым основным веществом. Вторая монография, напеча-

танная в известном руководстве по микроскопической анатомии Меллендорфа [18], блестяще и поразительно рисует все тогдашнее состояние вопроса об СТ и кроветворении. Эта сводка обобщает все результаты научного творчества Максимова и навсегда останется в мировой науке славным памятником его имени [10].

Эти проникновенные слова, сказанные выдающимся гистологом Н. Г. Хлопиным, действительным членом АМН СССР, ярко характеризуют не только завершающий период деятельности Максимова, но и весь его творческий путь — путь великого ученого, основавшего учение о нормальном и патологическом гистогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н. М., Перов Ю. Л. // Арх. пат. — 2009. — Вып. 1. — С. 3—8.
2. Высокович В. К. Избранные сочинения. — М., 1954.
3. Деев Р. В. // Клеточная трансплантол., тканевая инженерия. — 2005. — № 1. — С. 4—8.
4. Клишов А. А. // Арх. анат. — 1988. — № 12. — С. 86—89.
5. Кнорре А. Г., Куприянов В. В., Михайлов В. П. Морфология в Петербурге—Ленинграде. — М., 1970.
6. Крюков А. Н. Морфология крови. — Пг., 1920.
7. Максимов А. А. // Рус. арх. анат., гистол. и эмбриол. — 1916.
8. Максимов А. А. Основы гистологии. Ч. 2. Учение о тканях. — Пг., 1918.
9. Правоторов Г. В., Новиков В. Д. Гистофизиология органных макрофагов (сравнительный анализ резидентных макрофагов в динамике и активации). — Новосибирск, 1996.
10. Хлопин Н. Г. // Рус. арх. анат., гистол. и эмбриол. — 1928. — Т. 8, № 1. — С. 3—6.
11. Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Клеточные основы кроветворения. — М., 1977.
12. Чертков И. Л., Дризе Н. И. // Руководство по клинической онкогематологии. — М., 2007. — С. 2—61.
13. Шубич М. Г. // Морфология. — 2001. — Т. 119, № 1. — С. 94—95.
14. Шубич М. Г. // Морфология. — 2009. — Т. 135, № 1. — С. 70—75.
15. Hueck W. Morphologische Pathologie. — Leipzig, 1955.
16. Maximow A. Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. — Jena, 1902.
17. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. — Leipzig, 1909.
18. Maximow A. // Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen / Hrsg. v. W. Mollendorf. — Berlin, 1927. — Bd 2, T. 1. — S. 232—583.
19. Maximow A., Bloom W. Textbook of Histology. — 7-th Ed. — Philadelphia; London, 1957.
20. Morrison S., Spradling A. // Cell. — 2008. — Vol. 132, N 1. — P. 598—611.
21. Ohlstein B., Kai T., Decotto E. et al. // Curr. Opin. Cell Biol. — 2004. — Vol. 16. — P. 693—699.
22. Terskikh A., Miyamoto T., Chang C. et al. // Blood. — 2003. — Vol. 102, N 1. — P. 94—101.
23. Weismann A., Shizuru J. // Blood. — 2008. — Vol. 122, N 9. — P. 3543—3552.

Поступила в редакцию 09.06.09

¹³К великому сожалению, в доступной литературе нет упоминаний о месте публикации этой монографии, равно как нет сведений о существовании полной библиографии трудов Максимова.