

А.А. МАКСИМОВ И ЕГО РЕВОЛЮЦИОННОЕ УЧЕНИЕ О МЕ- ЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ

МЯДЕЛЕЦ О.Д., КИЧИГИНА Т.Н., ГРУШИН В.Н., МЯДЕЛЕЦ Н.Я.,
МЯДЕЛЕЦ М.О

УО “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”; кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии.

УО “Витебский государственный медицинский колледж”

Резюме. В начале XX века русский гистолог профессор А.А. Максимов предложил и аргументировано обосновал унитарную теорию кроветворения. Он полагал, что все клетки крови, а также некоторые клетки соединительной ткани развиваются из единой родоначальной, стволовой клетки, которую он назвал индифферентной мезенхимной блуждающей лимфоцитоподобной клеткой. Утверждение унитарной теории происходило в процессе острых дискуссий между сторонниками унитаристского и полифилетического взглядов на гистогенез клеток крови. Результатом этих дискуссий явилась полная победа сторонников унитарной теории кроветворения А.А. Максимова. Труды А.А. Максимова явились предтечей революционных открытий в области гемотрансфузиологии и гематологии, создания тканевой терапии как весьма перспективного направления в лечении многих тяжелых заболеваний человека

Ключевые слова: А.А. Максимов, стволовая кроветворная клетка, тканевая терапия

Abstract. At the beginning of the twentieth century a Russian histologist, professor A.A. Maksimov offered and grounded by arguments the monophyletic theory. He believed that all blood cells and also some of connective tissue forming cells developed from the one germline stem cell, which he named an indifferent mesenchymal lymphocyte-like cell. Theory's contention was in the process of debates between unitary and polyphyletic followers with different views on histogenesis of blood cells. As a consequence of this discussion A.A. Maksiov's monophyletic theory supporters achieved the victory. Tractates of professor A.A. Maksimov brought into the light the revolutionary discoveries in the field of the blood transfusion science and hematology and in the creation of tissue therapy as a very promising tendency in treatment of many severe diseases.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет,

Личность выдающегося русского ученого-гистолога Александра Александровича Максимова (1874-1928) является одной из самых загадочных в истории гистологии. Несмотря на то, что его научные достижения известны во всем мире, о личной жизни ученого известно очень мало. Это породило много домыслов, искажений. К сожалению, и литературных публикаций, посвященных жизни и деятельности А.А. Максимова, очень мало [1,2,7,8,10]. В настоящей статье сделана попытка на основании имеющихся публикаций проследить жизненный путь этого талантливого ученого и оценить его роль в создании унитарной теории кроветворения.

А.А. Максимов родился в Санкт-Петербурге 3 февраля (22 января) 1874 года в зажиточной купеческой семье [7]. Однако А.А. Клишов указывает другую дату рождения - 4 (16 февраля) 1874 г. [2]. В возрасте 6 лет он поступил в частную гимназию К. Мая, где преподавание велось на немецком языке. Благодаря этому А.А. Максимов в совершенстве овладел немецким языком, что в последующем позволило ему свободно общаться с коллегами из Германии, где, как известно, в конце XIX- начале XX века гистология и патология развивались быстрыми темпами и опережали их развитие в других странах. В 1891 году в возрасте 17 лет А.А. Максимов с золотой медалью окончил гимназию (он был первым гимназистом, который получил золотую медаль) и поступил в Петербургскую военно-медицинскую академию. Еще в студенческие годы он увлекся гистологией и патологической анатомией, серьезно занялся научной работой и, будучи студентом 3 курса, опубликовал свою первую научную работу “Об ангиомах гортани” (1893). В этой работе содержались некоторые новые, неизвестные до того времени сведения, в связи с чем она получила достаточно широкий резонанс и была удостоена специальной премии имени профессора Т. Иллинского, которая присуждалась конференцией Академии за особо выдающиеся научные достижения. В 1895 году за научную работу “Об изменениях паренхиматозных клеток печени при амилоидном перерождении” А.А. Максимов был награжден медалью. Работа была опубликована в 1896 году в журнале “Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии”. Это были первые, но весьма удачные пробы пера будущего маститого ученого.

В 1896 году А.А. Максимов блестяще (с особыми отличиями) окончил академию. Его имя было занесено на почетную мраморную доску Академии, а сам он удостоен премии имени профессора И. Буша и оставлен на кафедре патологической анатомии для научной работы в качестве институтского врача (так раньше назывались врачи, оставленные в высшем учебном заведении для подготовки к научной деятельности). В то время кафедрой руководил известный патолог К.Н. Виноградов. В том же 1896 г. А.А. Максимов изучал гистогенез экспериментально вызванного амилоидного перерождения печени.

На кафедре патологической анатомии А.А. Максимов трудился до 1899 года. В это время он заинтересовался проблемой регенерации яичка и спустя 3 года после окончания Академии (в 1899 году) успешно защитил докторскую диссертацию на тему “К вопросу о патологической регенерации семенной железы” [2]. (М.Б. Мирский [7] указывает другую дату - 1908 год). Работа была

выполнена на лабораторных животных (млекопитающих и амфибиях). В ней автор установил происхождение клеток грануляционной ткани в области повреждения и показал невозможность восстановления утраченной части органа как у холоднокровных, так и теплокровных животных. Эта работа была во многом предтечей тех исследований, на основе которых была сформулирована унитарная теория кроветворения. Еще одним важным выводом, сделанным А.А. Максимовым и имеющим важное значение для последующих исследований регенерации органов и тканей животных, явился вывод о том, что "...регенерация как случайная, так и патологическая совершается посредством таких же гистогенетических процессов, как нормальное развитие". Это наблюдение в последующем, значительно позднее, было успешно развито известным исследователем регенераторного процесса профессором Л.Д. Лиознером [6]. Важным выводом диссертации явился также вывод об общности механизмов регенераторного процесса у высших и низших животных: "Экспериментальные патологические исследования должны производиться не только над высокоорганизованными животными и преимущественно млекопитающими, как это обыкновенно делается; необходимо по возможности разрабатывать сравнительную патологию и добиваться разъяснения тайн болезненных явлений там, где последние проще и доступнее наблюдению, т.е. у низших позвоночных и даже беспозвоночных животных".

В 1900-1902 г.г. А.А. Максимов был направлен на стажировку в Германию. Вначале он работал в Берлине у профессора Оскара Гертвига (1849-1922). Как известно, О. Гертвиг в это время руководил Анатомио-биологическим институтом, занимался исследованиями в области морфологии беспозвоночных животных, цитологии и эмбриологии и являлся одним из инициаторов использования в эмбриологии экспериментального метода [7]. Он оказал на молодого Максимова большое влияние. В последующем во многих своих работах А.А. Максимов широко использовал экспериментальные методы исследования, причем значительная часть этих работ была посвящена вопросам гистогенеза [1,6].

В последующем Максимов продолжил стажировку в Институте патологии в г. Фрейбурге у профессора Э. Циглера.

В вышедшей в 1902 г. монографии А.А. Максимова "Экспериментальное исследование воспалительных новообразований соединительной ткани" также широко использовался экспериментальный метод исследований. Книга вызывает особый интерес прежде всего тем, что в ней ученый впервые вводит понятие "полибласт". Полибластами А.А. Максимов называл блуждающие клетки, в которые при воспалении, по его мнению, превращаются оседлые клетки соединительной ткани (названные им оседлыми клетками в покое), лимфоциты и моноциты крови. В дальнейших работах представление о полибластах А.А. Максимовым было развито, широко одобрено учеными и существовало достаточно долго - до 60-х годов XX столетия. Несмотря на ошибочность этих представлений они имели большое значение для обоснования прежде всего унитарной теории кроветворения.

В 1902 году А.А. Максимов возвратился из Германии в Петербург и продолжил работу в Академии. Вначале он был избран приват-доцентом кафедры патологии, а в 1903 году - профессором и начальником кафедры гистологии и эмбриологии, которой командовал до момента эмиграции в Америку в 1922 году. В момент назначения на должность начальника кафедры ученому было всего 29 лет. Тем не менее, профессура Академии с готовностью приняла молодого профессора в свои ряды как равного, оценив по достоинству его оригинальный ум, талант, научные заслуги, большие организаторские способности и, конечно же одержимость наукой. О том, что это действительно так, говорит то факт, что, проводя на кафедре большую часть своего времени, А.А. Максимов вместе с тем и дома организовал научную лабораторию, продолжая в ней исследования. Одновременно он совершал частые заграничные поездки, широко контактировал с зарубежными коллегами, участвуя в работе многих научных конгрессов, симпозиумов. Во время заведования кафедрой гистологии и эмбриологии ВМА А.А. Максимовым, на ней получили широкое применение экспериментальные методы гистологических исследований.

Основные научные работы А.А. Максимова были посвящены гистофизиологии крови и соединительной ткани. Он является создателем унитарной теории кроветворения, причем можно только удивляться, как при тогдашних методах гистологических исследований ученому удалось обосновать одну из важнейших теорий медицинской науки. Ответ может быть один: нужно было обладать мощным даром предвидения Максимова, чтобы на основе в общем-то скудных фактов выдвинуть предположения, которые в последующем с успехом подтвердились при использовании самых современных методов исследования.

Как известно, до Максимова существовало несколько теорий о гистогенезе крови как ткани. Так, дуалистическая теория, основателями которой являлись М. Нагели, Д. Тюрк, Т. Шридд и К. Паней (1900-1923), гласила, что существует две стволовые клетки крови: для миелопоэза и лимфопоэза. Для миелопоэза материнской (т.е. стволовой) клеткой считался эндотелиоцит кровеносных сосудов, дающий миелобласты, тогда как лимфобласты лимфатических узлов развивались из эндотелия лимфатических сосудов и обеспечивали лимфоидное кроветворение. Согласно полифилетической теории (основоположники П. Эрлих, Э. Розенталь и соавт., 1891-1920), каждая разновидность форменных элементов крови имеет свою стволовую клетку-предшественницу, но все они развиваются из единой мезенхимной клетки. И, наконец, триалистическая теория (сформулирована Л. Ашоффом, К. Шиллингом, Д. Волленбергом и др., 1914-1926) помимо стволовых клеток для миелопоэза и лимфопоэза предполагала наличие стволовой клетки для моноцитов-макрофагов. Они, по представлениям авторов теории, развивались из клеток ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). Как оказалось на деле, все эти теории были заблуждениями, поскольку в них разграничивались, противопоставлялись друг другу родоначальные клетки, образующие зрелые форменные элементы крови, противопоставлялись миелоидное и лимфоидное кроветворение. Кроме того, в них не было четко определено место моноцитов как клеток крови. Вместе с тем, эти теории в многочис-

ленных разновидностях достаточно долго существовали в клинической гематологии, на почве которой в основном и возникли. В конце концов они перестали удовлетворять практических врачей и ученых-гематологов, поскольку не могли объяснить генез ряда заболеваний. Мало того, в клинической гематологии постепенно накапливался материал, совершенно не укладывающийся в догмы полифилетических теорий [1].

Вместе с тем, унитарная теория А.А. Максимова, обоснованная им в 1909 году (первые сведения были изложены в монографии “Экспериментальные исследования воспалительных новообразований соединительной ткани”) и проповедующая наличие единой клетки-предшественницы для всех форменных элементов крови, блестяще выдержала испытания временем и проверкой.

Следует отметить, что у А.А. Максимова были предшественники и последователи, сторонники. В частности, русский терапевт В.П. Образцов в диссертации “К морфологии образования крови в костном мозге млекопитающих” (1880) указывал, что единой предшественницей всех клеток крови является лимфоидно-ретикулярная клетка, которую он назвал протолейкоцитом. Гематолог В.Н. Усков в работе “Кровь как ткань” (1890) отмечал, что зернистые лейкоциты развиваются из лимфоцитов через переходные стадии. Р. Вирхов (1889) считал, что все зрелые клетки крови образуются из единой круглоядерной клетки - лимфоцита [7]. Последователями, сторонниками, соразработчиками унитарной теории явились А.Н. Крюков, А.А. Заварзин, А.В. Румянцев, Н.Г. Хлопин. Однако истинным творцом унитарной теории является А.А. Максимов. В основе выдвинутой им теории лежало представление о том, что лимфоцит (лимфоцитоподобная, блуждающая клетка) является родоначальной клеткой (стволовой кроветворной клеткой) для всех ростков гемопоэза.

Принципиально важным для дальнейшего развития унитарной теории явилось также выделение А.А. Максимовым четырех классов клеток в кроветворных тканях: 1) клеточные поколения с неограниченной потенциальностью развития; 2) клеточные поколения с частично ограниченной потенциальностью развития; 3) клеточные поколения со строго ограниченной потенциальностью развития; 4) полностью дифференцированные клетки, замыкающие и завершающие суицидальный круг развития [1]. В современной схеме кроветворения эти классы клеток названы соответственно: 1) стволовые клетки крови; 2) полустволовые, частично детерминированные клетки; 3) унипотентные предшественники; 4) дифференцированные клетки. Легко заметить, что если добавить в эту схему классы бластных и дифференцирующихся клеток, получится современная схема кроветворения.

Очень важными для развития унитарной теории было то, что А.А. Максимов не отделял друг от друга миелоидное и лимфоидное кроветворение, а расценивал их как две ветви единого процесса с единым родоначальником - “амебоидным индифферентным мезенхимным предшественником, который может быть назван лимфоцитом, миелогонией или как-то иначе, способным давать различные клетки крови, а его превращение в конкретную клеточную форму определяется внешними условиями, иначе говоря, микроокружением. Это

утверждение расценивается как основной, главный постулат унитарной теории [7]. С этим постулатом согласуются полученные А.А. Максимовым факты о том, что лимфоциты при подходящих условиях могут претерпевать дифференцировку, гипертрофироваться и превращаться в самые разнообразные формы блуждающих клеточных элементов (полибласты, блуждающие клетки в покое и т.д.), приобретая свойства гистиоцитов.

Эти данные являются научным заблуждением в свете современных представлений о системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Как известно, все клетки этой системы образуются из одного предшественника - моноцитов крови после выхода их в ткани. Поэтому ошибочными являются и представления о полибласте. Просуществовав достаточно долгое время, они в конце концов были опровергнуты новыми научными данными. Однако являясь ошибочными, эти взгляды вместе с тем сыграли прогрессивную роль в утверждении унитарной теории кроветворения. История науки знает немало таких примеров. Достаточно вспомнить нейрогистолога К. Гольджи, который, будучи приверженцем теории континуитета в организации нервной ткани, разделил Нобелевскую премию с С. Рамоном-и-Кахалем за большой вклад в развитие нейронной теории, противником которой он являлся.

С указанным выше открытием тесно связано описание А.А. Максимовым морфологии и некоторые свойства стволовой клетки крови. Он предположил, что эта клетка похожа на малый лимфоцит, т.е. имеет темное округлое ядро и узкий ободок цитоплазмы. Он назвал эту клетку мезенхимной. Из нее, по представлениям А.А. Максимова, образуются большие лимфоциты (лимфобласты), дающие малые лимфоциты и затем полибласты. С работами по исследованию кроветворения тесно связаны труды по гистогенезу тимуса (1912). Именно представления о мезенхимной клетке как о стволовой кроветворной получили дальнейшее развитие в трудах современных ученых, о чем будет сказано ниже.

В своих работах А.А. Максимов широко применял метод тканевых культур, который использовал при изучении соединительной ткани, лимфоузлов (1922-1923), кроветворной ткани, исследованиях по серозным оболочкам (1925). В этих исследованиях он доказывал, что в соединительной ткани на протяжении всей жизни индивидуума сохраняются недифференцированные, камбиальные клетки, способные превращаться в лимфоциты и служить источником развития различных специализированных клеток соединительной ткани и крови. Ему, как полагали исследователи того времени, удалось проследить развитие волокнистой соединительной ткани в культуре из лимфоцитов крови [11].

А.А. Максимов тщательно изучил процесс воспалительного образования соединительной ткани, т.е. ее реактивные свойства в ходе воспаления (1902-1905). Эти работы в настоящее время по качеству и глубине их выполнения заслуженно считаются классическими. Поэтому о А.А. Максимове можно говорить как об основоположнике учения о крови и соединительной ткани. Им сформулировано учение о гистогенезе соединительной ткани. Согласно этому учению, соединительная ткань развивается из недифференцированной мезен-

химы, образованной совершенно одинаковыми отростчатыми или веретенвидными мезенхимными клетками. В процессе развития часть этих клеток, уплощаясь, превращается в эндотелий сосудов, тогда как другая часть, округляясь, превращается в блуждающие лимфоциты. Те из них, которые находятся в сосудах, относятся к клеткам крови. Если же они остаются вне сосудов в мезенхиме, то представляют собой блуждающие клетки соединительной ткани. По представлениям А.А. Максимова, в соединительной ткани имеются две разновидности блуждающих клеток: лимфоциты и блуждающие клетки в покое. Фибробласты как основные клетки соединительной ткани представляют собой клетки мезенхимы, оставшиеся в ней после отделения эндотелия и указанных выше блуждающих клеточных элементов. Он показал также, что предшественником иммунокомпетентных клеток является примитивная ретикулярная клетка [7].

С современных позиций эти взгляды могут показаться ошибочными. В настоящее время твердо установлено, что эффекторными клетками иммунных реакций являются лимфоциты, развивающиеся из стволовой клетки крови и претерпевающие антигеннезависимую дифференцировку в центральных органах иммуногенеза. Однако следует учитывать, что стволовые клетки крови способны к рециркуляции и в определенных количествах обнаруживаются во всех гемопоетических органах, микроокружение которых составляет ретикулярная ткань. Именно эти клетки и могли быть выделены А.А. Максимовым из ретикулярной ткани лимфоидных органов и давать в последующем иммунокомпетентные клетки.

К открытиям А.А. Максимова относится описание реакции бласттрансформации лимфоцитов, т.е. превращения малых “наивных” лимфоцитов в бластные клетки, способные к делению (1902). До этого господствовало представление П. Эрлиха о том, что лимфоциты являются конечными, терминально дифференцированными клетками, неспособными к размножению. А.А. Максимов (1902), а вслед за ним М. Вайденрайх (1809) установили, что лимфоциты являются самыми примитивными, малодифференцированными клетками крови. Это было доказано способностью данных клеток при определенных условиях превращаться в лимфобласты и усиленно размножаться [7]. В настоящее время реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) широко используется в клинических исследованиях для изучения иммунного статуса человека. А.А. Максимов усовершенствовал метод культуры тканей, а также некоторые этапы гистологической техники. В частности, им предложены фиксирующая смесь, метод монтирования срезов на предметные стекла. Они до сих пор используются в гистологических исследованиях. Им же предложена модификация окраски тромбоцитов с использованием 0,1% раствора эозина, а затем метилового синего [7].

Уже в советское время, в 1920 году, А.А. Максимов был избран член-корреспондентом Российской Академии наук по представлению академиков И.П. Павлова и И.П. Бородин, а его труды были отмечены золотой медалью Академии наук [2].

В 1914 году А.А. Максимов издал прекрасное руководство “Основы гистологии”, выдержавшее многочисленные издания в России и за рубежом и до сих пор считающееся одним из лучших в мире. Незадолго до смерти А.А. Максимова увидела свет его монография “Соединительная ткань и кровеобразующая ткань”, подводящая итоги научного творчества всей его жизни. в “Основах гистологии” были сформулированы основные положения унитарной теории кроветворения и учения о мезенхимной стволовой клетке. Эти положения формулируются следующим образом (цитата по [1]).

“1. Все ... лимфоидные элементы в организме по существу совершенно равнозначны, хотя в гистологическом отношении могут быть очень разнообразны. Как бы они ни были различны по виду, величине, отношению между объемом ядра и протоплазмы, по базофильности последней и т.д., это все-таки всегда те же самые индифферентные блуждающие клетки, мезенхимные амебоциты, одаренные очень большой потенцией развития.

2. Эта индифферентная мезенхимная блуждающая клетка, лимфоцит, является, следовательно, общей родоначальницей всех элементов крови.

3. Лимфоциты вездесущи в организме, блуждают всюду по тканям, циркулируют в крови и по мере необходимости могут быть быстро перенесены в больших массах к тому месту, где они нужны; попадая в благоприятные условия, они проявляют свою потенцию развития, причем в зависимости от условий, направления развития.

О личной жизни А.А. Максимова известно очень мало. Не поняв и не приняв октябрьскую революцию, он в 1922 году мигрировал в США, где до самой смерти в 1928 году заведовал кафедрой анатомии и гистологии Чикагского университета. За этот период он опубликовал свыше 20 научных работ, среди них монографию “Соединительная ткань и кроветворные ткани”, в которой обобщил свои исследования. Как указывает А.А. Клишов [2], в связи с этим утверждения некоторых исследователей о якобы безрезультатном в научном отношении чикагском периоде жизни А.А. Максимова являются совершенно необоснованными.

По воспоминаниям ученика и преемника по кафедре анатомии и гистологии Чикагского университета профессора В. Блюма, А.А. Максимов сильно тосковал по Родине, неоднократно высказывал сожаление о том, что уехал из России. Однако вернуться назад уже не смог.

Ходили слухи о якобы участии молодого Максимова в движении черносотенцев. Эти сведения одному из авторов данной статьи сообщил профессор А.А. Клишов, начальник кафедры гистологии и эмбриологии Санкт-петербургской военно-медицинской академии (умер в 1991 г.), однако в скудных литературных источниках, посвященных жизни и творчеству А.А. Максимова, отсутствуют как подтверждения, так и отрицания этой версии. Трудно поверить в то, что высокопорядочный человек, каким являлся А.А. Максимов, мог участвовать в деятельности такой реакционной организации, как “Черная сотня”.

Достаточно загадочной является и смерть А.А. Максимова. Как отмечает А.А. Клишов [2], А.А. Максимов умер 4 декабря 1928 года от приступа стенокардии. Его обнаружила мертвым в постели сестра, которая как обычно вошла в спальню, чтобы разбудить. Ходили слухи о самоубийстве ученого, которые А.А. Клишов считает необоснованными. Тот факт, что А.А. Максимов страдал стенокардией и даже вынужден из-за болей в области сердца прервать предпринятое им летом 1928 года путешествие по Европе, является хорошо известным.

Таковы скудные биографические факты, из которых практически невозможно представить себе человеческие, личностные качества этого человека. Дошли лишь скудные сведения, о том, что это был весьма порядочный, интеллигентный человек, истинный аристократ. Профессор А.Ф. Суханов бывший заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского медицинского университета, рассказывал об одном из воспоминаний известного советского гистолога профессора В.Г. Елисеева о том, как А.А. Максимов читал лекции. “Максимов появлялся в сопровождении лаборанта и входил в аудиторию в соболиных шубе и шапке, белых лайковых перчатках. Шубу и шапку отдавал лаборанту, а сам, не снимая перчаток, поднимался на трибуну и под аплодисменты слушателей начинал читать лекцию. Лекции он читал превосходно, причем на них приходили не только учащиеся, но и врачи со всего города”. А профессор А.А. Клишов приводит следующее воспоминание современника Максимова академика С.В. Аничкова: “Гистологию читал основатель русской гистологической школы А.А. Максимов. Он был не только выдающимся ученым, но и отличным лектором и любил показать себя во всем блеске. Он читал лекции, облаченный в парадный генеральский мундир, усы его были напояжены и концы их торчали вверх, как у императора Вильгельма, пахло от него дорогими духами... После Октября Максимов эмигрировал в США, создал там себе научное положение, но, кажется, всегда тосковал по России” [2].

Давая оценку научной деятельности А.А. Максимова как учено-гистолога, следует сказать, что его идеи и открытия имеют огромное значение. Особенно важны его работы по стволовой клетке крови. В настоящее время наблюдается в буквальном смысле скал открытий в области изучения стволовых клеток и их применения в клинической практике. Сделаны потрясающие открытия, свидетельствующие о том, что стволовые клетки крови, а также мезенхимные стволовые клетки, введенные больному человеку, способны находить в его организме “проблемные участки”, дифференцироваться в клетки поврежденного органа и осуществлять там репаративные процессы. Уже в настоящее время с помощью стволовых клеток удается успешно лечить ряд тяжелых заболеваний, таких, например, как паркинсонизм, инфаркт миокарда и др. Появляются данные об омолаживающем эффекте стволовых клеток.

Работы последних лет не только подтвердили представления А.А. Максимова о мезенхимной стволовой кроветворной клетке, и существенно развили и дополнили их. Так, показано, что под действием индукторов *in vitro* из мезенхимных стволовых клеток костного мозга можно получить нейральные произ-

водные [4,5,12,13]. Таким индуктором, в частности, является ретиноевая кислота. Эта уникальная возможность трансформации, как полагают Л.И. Корочкин и соавт. [5], реализуется не в результате трансдифференцировки, поскольку дифференцированная клетка сохраняет это свое состояние весьма прочно, а в результате трансдетерминации, т.е. путем изменения детерминированного в мезодермальном направлении состояния под действием индукторов на другое. Т.е. речь идет о стволовых клетках, дифференцировочный потенциал которых еще не претерпел существенных ограничений.

В работе N. Tremain e.a. [16] была изучена матричная РНК (мРНК) стволовых стромальных клеток. Оказалось, что наряду с мРНК мезодермальных клеток они содержат мРНК энто- и эктодермальной линий дифференцировки, причем после индукции нейрональной линии дифференцировки эти клетки способны *de novo* экспрессировать маркеры нервных клеток.

Недавно ученые США [14-17] подтвердили данные о том, что стромальные клетки костного мозга могут дифференцироваться в нейральном направлении. Они полагают, что костный мозг человека можно использовать в качестве источника стволовых клеток для восстановления поврежденной нервной ткани в головном мозге. Эти клетки, куда бы их ни имплантировали, могут достигать поврежденного места в мозге и других органах и обеспечить там восстановление. Более того, авторы считают, что пациент сам может стать донором стволовых клеток для восстановления поврежденных тканей, в т.ч. и в мозге. Это предотвратит реакцию иммунологического отторжения. Данные исследования настолько существенно изменяют сложившиеся представления о регенераторном процессе, что не у всех ученых находят признание. Тем не менее, стволовым, в т.ч. с стромальным стволовым клеткам костного мозга придают большое значение при лечении различных нейродегенеративных заболеваний: рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и др. Группой Е.А. Щегельской, Ю.Е. Микулинского и соотр. [13] были получены стволовые клетки, преддифференцированные в нейрональном направлении, и стромальные стволовые клетки костного мозга, которые применили для лечения болезни Паркинсона. Культуральные клетки, полученные из подвздошной кости самих пациентов, преддифференцировали и вводили в область полосатого тела. Результаты лечения оказались весьма обнадеживающими. У больных резко улучшилось самочувствие, исчез тремор, рецидивов не наблюдалось, побочные эффекты отсутствовали. Только у одного больного эффект отсутствовал.

Важной проблемой в клиническом применении стволовых клеток является проблема сохранения их жизнеспособности после трансплантации. Центральную роль в этом играет обеспечение сбалансированного количества ростовых факторов, поддерживающих жизнь стволовых клеток и защищающих от апоптоза. В США делается попытка введения в геном трансплантируемых клеток генов ростовых нейротрофических факторов. Такие же работы проведены в лаборатории нейрогенетики и генетики развития института гена РАН в Москве. Результаты, полученные руководителем этой лаборатории член-корр. РАН профессором Л.И. Корочкиным и соавторами, обнадеживают [4,5]. Авторами

получены трансгенные линии дрозофилы, содержащие человеческие гены, кодирующие нейротрофические факторы: фактор роста нервов, мозговой нейротрофический фактор и др.

Пересаженные крысам нервные стволовые клетки дрозофилы не только выживают, но и мигрируют в определенные зоны мозга крысы и там дифференцируются. При этом они специфически реагируют на ростовые факторы, синтезируемые ими самими под контролем человеческих генов.

Важным достижением российских ученых является доказательство того, что белки теплового шока блокируют образование глиального рубца при нейротрансплантации. В связи с этим представляется интересным и возможным ввести в подлежащие трансплантации нейральные стволовые клетки ген, кодирующий БТШ. Это будет способствовать лучшему приживлению трансплантата [4,5].

Значение А.А. Максимова в изучении кроветворения и стволовой кроветворной клетки подчеркивает член-корреспондент РАН Л.И. Корочкин и соавт. "Понятие о стволовых клетках сформулировал выдающийся русский гистолог А.А. Максимов. До 1971 г. считалось, что в других тканях взрослого организма стволовые клетки отсутствуют. Однако в этом году А. Fridenstein а. М. Owen обнаружили стволовые клетки в строме костного мозга и назвали их стромальными стволовыми клетками. В последующем появились работы, в которых демонстрировалось наличие стволовых клеток во всех тканях и органах животного организма" [14].

Заключение

Таким образом, революционные исследования А.А. Максимова и его сторонников, посвященные изучению стволовой кроветворной клетки, нашли свое продолжение в трудах современных ученых по изучению и использованию стволовых клеток организма в так называемой клеточной терапии. А.А. Максимов стоял у истоков учения о стволовых клетках организма, во многом предвосхитив последующие открытия. Его роль в развитии тканевой терапии трудно переоценить. 16-20 апреля 2007 года в Москве в рамках XIV Конгресса "Человек и лекарство" проходил Симпозиум "Трансплантация стволовых клеток в клинической практике. В докладах участников Симпозиума сообщалось о том, что в настоящее время трансплантация стволовых клеток широко и успешно используется в лечении ряда тяжелых болезней человека, таких, как рассеянный склероз, аутоиммунные и воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нашла свое применение в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой и косметической хирургии, гематологии, онкологии и др. В России на базе Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова организован Национальный комитет по исследованию клеточных технологий и создана клиника гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова. Все это подтверждает выдающуюся роль ученого в развитии новых методов лечения и профилактики заболеваний человека.

Литература

1. Гаврилов, О. К. История развития теории кроветворения и современная схема гемопоэза / О. К. Гаврилов // Нормальное кроветворение и его регуляция. – М.: Медицина, 1976. – С. 11-39.
2. Клишов, А. А. Научная деятельность профессора А. А. Максимова в военно-медицинской академии // Арх. анат. – 1988. – Т. 95. – Вып. 12. – С. 86-89.
3. Кнорре, А. Г. Морфология в Петербурге-Ленинграде / А. Г. Кнорре, В. В. Куприянов, В. П. Михайлов. – М.: Медицина, 1970. – 92 с.
4. Корочкин, Л. И. Стволовые клетки / Л. И. Корочкин // Онтогенез. – 2003. – Т. 34. – Вып. 4. – С. 164-166.
5. Корочкин, Л. И. Нейрональные стволовые клетки и их значение в восстановительных процессах в нервной системе / Л. И. Корочкин, А. В. Ревущин, В. Е. Охотин // Морфология. – 2005. – Вып. 3. – С. 7-17.
6. Лиознер, Л. Д. Регенерация и развитие / Л. Д. Лиознер. – М.: Наука, 1982. – 167 с.
7. Мирский, М. Б. А. А. Максимов (к 100-летию со дня рождения) / М. Б. Мирский // Пробл. гематол. и переливания крови. – 1975. – Т. 20, № 6. – С. 53-57.
8. Новиков, В. Д. Словарь по гистологии / В. Д. Новиков, Г. В. Правоторов, В. А. Труфакин. – Новосибирск: НГМИ, 1998. – 149 с.
9. Самусев, Р. П. Эпонимы в морфологии / Р. П. Самусев, Н. И. Гончаров. – М.: Медицина, 1989. – 352 с.
10. Хлопин, Н. Г. / Н. Г. Хлопин, А. А. Максимов // БМЭ. – 3-е. изд. – М.: Изд-во “Советская энциклопедия”, 1980. – Т. 13. – С. 367-368.
11. Хлопин, Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии / Н. Г. Хлопин. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1946. – 340 с.
12. Щегельская, Е. А. Индуцированная дифференцировка клеток стромы костного мозга мыши в нервные клетки / Е. А. Щегельская [и др.] // Цитология. – 2002. – Т. 44. – Вып. 7. – С. 637-641.
13. Щегельская, Е. А. Плюрипотентность клеток стромы костного мозга и перспективы их использования в клеточной терапии / Е. А. Щегельская [и др.] // Онтогенез. – 2003. – Т. 34. – Вып. 3. – С. 228-235.
14. Friedenstien, A. Stromal stem cells: marrow derived osteogenic progenitors / A. Friedenstien, M. Owen // CIBA Found Symp. – 1971. – Vol. 136. – P. 42-60.
15. Sanches-Ramos, J. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro / J. Sanches-Ramos, F. Cardoso-Pelaez // Exp. Neurol. – 2000. – Vol. 164, N 1. – P. 247-256.
16. Tremain, N. MicroSage analysis of 2353 expressed genes in a single cells derived colony of human mesenchymal stem cells reveals mRNA of multiple cell lineaged / N. Tremain [et al.] // Stem Cells. – 2001. – Vol. 19, N 1. – P. 408-418.
17. Woodbary, D. Adult bone marrow stromal stem cells express germine, ectodermal, entodermal and mesodermal genes prior neurogenesis / D. Woodbary, K. Reynolds, I. Black // J. Neurosci. Res. – 2002. – Vol. 69, N 3. – P. 908-917.