

Хайруллин Р. М.

УНИТАРНАЯ ТЕОРИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ АЛЕКСАНДРА МАКСИМОВА – НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ И СТАРЫЕ ФАКТЫ

*Кафедра анатомии человека (заведующий – проф. Р. М. Хайруллин)
Ульяновского государственного университета, Ульяновск,
e-mail: prof.khayrullin@gmail.com*

Созданная выдающимся отечественным ученым профессором Александром Александровичем Максимовым в стенах Императорской Военно-медицинской академии более 110 лет назад унитарная теория кроветворения является концептуальной базой многих новейших направлений развития современной биомедицинской науки [2, 4, 8]. Несмотря на успешное и плодотворное развитие этой теории и безусловное признание заслуг ученого, в зарубежной литературе появились попытки представить ряд научных фактов, полученных с использованием современных технологий идентификации клеточных линий, как новые и как реальные основания неких новых концепций кроветворения [9]. С большим сожалением приходится констатировать тот факт, что с начала нового века в отечественной гистологии не было опубликовано ни одной значимой работы по эмбриональному или фетальному кроветворению человека. В единичных же имеющихся трудах либо излагаются известные сведения [3], либо игнорируются результаты фундаментальных работ, выполненных по эмбриональному кроветворению не только в нашей стране, но и за рубежом [1].

Чем обусловлен новый всплеск интереса к эмбриональному кроветворению и попытки поиска новых концепций? Прежде всего, непосредственным практическим использованием кроветворных стволовых клеток в современных технологиях регенеративной и трансляционной медицины, бурно развивающихся с конца девяностых годов прошлого столетия. Стволовые клетки, их свойства и источники сегодня находятся в фокусе научных интересов не только отдельных клиник и лабораторий, но и крупных научных учреждений. Им ежегодно посвящается значительное число научных форумов во всём мире. Поскольку на современном этапе развития биомедицинских наук до понимания механизмов клональной сукцессии стволовых кроветворных клеток, а уж тем более до её управления хотя бы *in vitro*, еще очень далеко, все специалисты понимают, что только изучение этих процессов в физиологическом гистогенезе крови может дать ключ к их выяснению.

Кратко обобщая результаты научных исследований, выполненных в течение почти века, посвященных эмбриональному кроветворению человека, следует отметить, что основные достижения по морфологическому описательному уровню, происхождению отдельных клеточных линий и характеристике клеточных маркеров на отдельных этапах дифференцировки гемопоэтических клеток в эмбриогенезе были завершены к концу 90-х годов двадцатого века [2, 5–6]. Наибольшее число работ по эмбриональному гемопоэзу человека было независимо выполнено в двух лабораториях: группой исследователей из Нидерландов и в лаборатории

эмбрионального гистогенеза НИИ морфологии человека АМН СССР под руководством профессора З. С. Хлыстовой [2].

На основе этих исследований в пренатальном гемопоэзе человека выделяют три периода: мезобластический — на 3–8-й неделе развития в мезенхиме желточного мешка; печеночный — с 6-й недели развития в печени и медуллярный (с 11–12-й недели развития) в красном костном мозге. Периодизация в достаточной степени условна, так как в целом кроветворение у эмбриона и плода человека представляет собой непрерывный процесс, единство которого обеспечивается последовательностью работы комплекса кроветворных органов, включающего указанные выше органы, а также тимус, селезенку, лимфатические узлы, лимфоидную ткань пищеварительного тракта, в каждом из которых этот процесс имеет специфичность [2, 6]. Эритроидный росток кроветворения в пренатальном периоде онтогенеза, в отличие от постнатального, является наиболее активным и преобладающим. Первые клетки крови — примитивные эритробласты — развиваются в мезенхиме желточного мешка и брюшного стебелька 13-дневного эмбриона. Одновременно дифференцировка клеток мезенхимы происходит в эмбрионе, первичных ворсинках хориона, аллантаоисе и его ножке, но в этих структурах ангиогенез преобладает над гемопоэзом. На 21-й день развития у 17–18-сомитного зародыша устанавливается сообщение между вне- и внутри эмбриональной сетью кровеносных сосудов, начинаются сокращения сердца и циркуляция крови. С этой стадии эмбриогенеза кровеносное русло становится таким же кроветворным органом, как и другие, вплоть до некоторого времени после рождения [5, 6]. Впоследствии это представление прочно закрепилось в литературе и неоднократно упоминалось в зарубежных обзорах [8, 12]. Критерии пренатальных изменений гемограммы тогда не получили практического использования в связи со смещением акцентов специалистов пренатальных клиник на неинвазивные технологии мониторинга других жизненно важных систем плода, а также объективными рисками и этическими запретами.

В 1996 году было опубликовано исследование, породившее довольно спорное представление о том, что клеткой-предшественником дефинитивного типа кроветворения у человека является эндотелий так называемого гонадо-мезонефрального участка аорты эмбриона или AGD (aorto-gonad-mesonephros) область эмбриона [14]. Указанное заключение авторы исследования построили на том, что антиген CD34+ до 35-го дня развития эмбриона человека выявляется на клетках эндотелия аорты, с 35-го дня развития эмбриона внутри аорты обнаруживаются кластеры CD34+ клеток с морфологией типичных клеток крови. На основе этого исследования Lancrin et al. (2009) путем анализа динамики культуры CD41+ (гомолог CD34+ человека) эмбриональных клеток эндотелия мышцы косвенно подтвердили возможность такого феномена и попытались экспериментально обосновать новую «концепцию гемангиобласта» [9]. Представленное исследование называлось «Гемангиобласт генерирует гемопоэтические клетки через гомогенную стадию эндотелия». Опубликованный в 2016 году на результатах подобных исследований обзор, казалось, окончательно утвердил для самих авторов «концепцию гемангиобласта» [7]. Авторы этой концепции и представлений о мезодерме AGD-области как единственном достоверном источнике дефинитивного эритропоэза

явно проигнорировали результаты широкомасштабного исследования, доказывающего, что прогениторные гемопоэтические клетки в теле эмбриона мыши обнаруживаются не только внутри AGD-части аорты, но и в других частях тела, в частности, в сосудах головы, на тех же стадиях развития, что и в AGD-части аорты, т. е. фактически циркулируют во всем теле эмбриона [10].

В то же время группой американских исследователей (Джеймс Палис с соавт., 2001), начиная с 2001 года, достаточно последовательно и обоснованно доказывается, что эмбриональный гемопоэз у человека имеет единственный (классический) источник развития – мезенхимальные клетки желточного мешка (мезобласты по А. А. Максимову) и что унитарная теория кроветворения, основанная А. А. Максимовым, не есть лишь оригинальная точка зрения [8]. Все остальные процессы, развертывающиеся в гемопоэтических органах и тканях эмбриона, являются следствием циркуляции этих клеток в его сосудистой системе, попадающих в нее из желточного мешка [8, 12].

Полярность точек зрения на источники гемопоэза у эмбриона человека, попытки ревизии унитарной теории кроветворения в части, касающейся мезобластов желточного мешка как единственного источника стволовых гемопоэтических клеток и положения о непрерывности эмбрионального и фетального (включая ранний постнатальный период) кроветворения, противоречивость результатов экспериментальных исследований с использованием новейших клеточных и молекулярно-генетических технологий порождают необходимость более тщательного анализа работ, положенных в основу унитарной теории кроветворения. Большая часть противоречий может быть снята, если учесть, что гемопоэз представляет собой процесс гистогенеза крови с высокой видовой и классовой специфичностью вообще и, в эмбриогенезе, в частности. В своей работе А. А. Максимов (Maximov, 1909) посвятил целую главу обоснованию выбора экспериментального материала для исследования эмбрионального гемопоэза и методов его подготовки [11]. В подавляющем большинстве современных исследований видовая специфичность и соответствующие технологии подготовки эмбрионального материала не упоминаются, а между результатами, полученными на эмбрионах и культурах эмбриональных клеток лабораторных животных и человека, фактически ставится неправомерный знак равенства.

Другой проблемой является адекватность используемых технологий решаемым задачам. Представление о том, что универсальный ранний маркер клеток-предшественниц гемопоэза CD34 высоко специфичен только для этих клеток, является довольно распространенным заблуждением [13]. Этот трансмембранный фосфолипидопротеин опосредует цитоадгезию, но адгезия не есть единственное и исключительное свойство, характеризующее стволовые клетки. Существуют и другие аспекты проведения экспериментальных исследований на человеческом эмбриональном материале, по-существу являющегося патоморфологическим, в лучшем случае, суправитальным [11].

В заключение следует констатировать, что на современном этапе развития научных исследований отсутствует достаточный фактический материал и, тем более, основание для пересмотра унитарной теории кроветворения, а также новых концепций об источниках и этапности пренатального гемопоэза у человека, концепция гемангиобласта является несостоятельной.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдулкадыров К. М., Балашова В. А.* Клеточный состав печени и селезенки в фетальном периоде // *Гены и клетки.* 2008. Т. 3, № 1. С. 46–48.
2. *Алещенко И. Е., Алтухова В. И., Бархина Т. Г. и др.* Внутриутробное развитие человека / Под ред. проф. А. П. Милованова и С. В. Савельева. М.: МДВ, 2006.
3. *Куприкова И. М., Степанова И. П., Новикова Т. Г., Боженкова М. В.* Эмбриональный гемопоэз (лекция) // *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2012. Т. 1, № 1(1). С. 92–99.
4. *Хайруллин Р. М.* Научное наследие А. А. Максимова в решении проблем эмбрионального гемопоэза // *Экспериментально-гистологический анализ соединительных тканей и крови.* СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова, 1999. С. 30–31.
5. *Хайруллин Р. М., Столбовская О. В.* Современные представления о пренатальном гемопоэзе человека // *Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза в норме и при воздействии антропогенных факторов. Экология и здоровье населения. Актуальные проблемы биологии и медицины.* Астрахань: АГМА, 2000. С. 169.
6. *Хайруллин Р. М.* Развитие представлений об эмбриональном гемопоэзе у человека на современном этапе // *Актуальные проблемы хирургии и морфологии.* Уфа: БГМУ, 1998. С. 175–176.
7. *Julien E., El Omar R., Tavian M.* Origin of the hematopoietic system in the human embryo // *FEBS Letters.* 2016. Vol. 590, № 22. P. 3987–4001.
8. *Kathleen E. M., Palis J.* Hematopoiesis in the yolk sac: more than meets the eye // *Experimental Hematology.* 2005. Vol. 33. P. 1021–1028.
9. *Lancrin C., Sroczynska P., Stephenson C. et al.* The haemangioblast generates haematopoietic cells through a haemogenic endothelium stage // *Nature.* 2009. Vol. 12. P. 892–895.
10. *Li Z., Lan Y., He W. et al.* Mouse embryonic head as a site for hematopoietic stem cell development // *Cell Stem Cell.* 2012. Vol. 11. P. 663–675.
11. *Maximow A. A.* Untersuchungen über Blut und Bindegewebe I. Die frühesten Entwicklungsstadien der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo, bis zum Anfang der Blutbildung in der Leber // *Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte.* 1909. B. 73. S. 444–561.
12. *Palis J., Yoder M. C.* Yolk-sac hematopoiesis: The first blood cells of mouse and man // *Experimental Hematology.* 2001. Vol. 29. P. 927–936.
13. *Sidney L. E., Branch M. J., Dunphy S. E. et al.* Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors // *Stem Cells.* 2014. Vol. 32. P. 1380–1389.
14. *Tavian M., Coulombel L., Luton D. et al.* Aorta-associated CD34+ hematopoietic cells in the early human embryo // *Blood.* 1996. Vol. 87. P. 67–72.