

Ернст Христиан Нойманн (1834-1918)

открыл в университете Альбертины Кенигсберга (в настоящее время город Калининград, Россия) в 1868 кроветворную функцию костного мозга и основал тем самым современную гематологию 19 столетия. Нойманн считается основателем современной гематологии, особенно в англо-американской среде. Он открыл в 1868/69 годах стволовую клетку, которую называл как „lymphoide Markzellen“, участвующей в процессе образования крови. А в 1878 года он открыл их роль в процессе образования лейкоцитов.

Согласно его представлению, все кровяные клетки (в том числе постэмбриональные) происходят из „lymphoide Markzellen“, которую позднее в 1912 году назвал стволовой. Нойманн предложил в 1912 году размножать стволовые клетки как культуру, как это делал Роберт Кох с 1872 с бактериями. Историческая обработка объемного труда «Virхова Востока», как его называли, исходила изначально от его учеников Макса Асканаца и Р. Бенеке, в последующем от американцев Г. Розенова, М. Винтробе и М. Тавассоли. Важная литература по этой тематике приведена ниже. Дополнительную информацию Вы можете узнать на английском языке по адресу: www.ernst-neumann-koenigsberg.de

Начало изучения плюрипотентной постэмбриональной стволовой клетки для всего ряда кровяных клеток было положено непосредственно в институте патологии Кенигсберга. Ниже я привожу выдержки из трудов Е.Х. Нойманна, которые в 2007 году запрашивал University of California San Francisco.

Для облегчения понимания, необходимо отметить, что несмотря на схожесть первоначальных названий стволовой клетки с 1868 по 1912 года: Lymphoide Markzelle, Lymphkörperchen, lymphkörperartige Zelle, Lymphozyt, großer Lymphozyt, Lymphomyeloblast bis zur "großlymphozytären Stammzelle" (1912), она не имеет ничего общего с периферийным лимфоцитом.

1868/1869

Нойманн обозначил в 1869 году родоначальную клетку эритроцитов как „Lymphkörperartige Zelle“, Lymphkörperchen“, и как „Lymphoide Markzelle“ (Blut und Pigmente, künftig BP, S.33).

Доказательство: «Достаточно оправдан вывод о том, что в течение всей жизни человека в костях происходит постоянное превращение клеток, похожих на лимфу в цветные кровяные клетки» (1869, страница 19).

Ернст Нойманн впервые описал свое открытие о кроветворяющей функции костного мозга 13.10.1868 в Берлинском клиническом журнале: «В течении всей жизни происходит постоянное поступление клеток костного мозга в кровь. Поступившие клетки превращаются в сосудах мозга в цветные клетки.

Превращение стволовой клетки в более дифференцированные кровяные тельца происходит еще в костном мозге и в венозную систему кости попадают уже сформированные кровяные клетки». (Выдержка из Реферата к докладу, 1868). В 1870 году Нойманн сделал сообщение, что эмбриональное образование крови, происходит не только в печени эмбриона (А. Колликер), но также в его селезенке. Постэмбриональное образование крови становится функцией костного мозга. (Доклад 20.12.1870, Берлинский медицинский журнал № 5 (1871), Стр. 58-59). Благодаря этим публикациям, считается Нойманн не только первооткрывателем, но и первым кто описал стволовую клетку.

Стволовая клетка участвуют не только в процессе образования крови, но и в процессе самообновления. (Из работ 1869, стр. 30-34). Выдержка:

«Мы с полной уверенностью может утверждать, что стволовая клетка не является стационарной, т.е. неизменной, неподвижной субстанцией, а подвержена постоянному изменению и движению» (стр. 30).

«Если исходить из того, что образование стволовых клеток происходит постоянно, то логично предположить, что существует механизм, регулирующий выход, накопившихся клеток в кровеносное русло, не нарушая при этом циркуляции внутри кости...» (стр. 33).

В 1896 и 1912 годах Нойманн еще раз обращается к теме «feeder-cell-funktion»:

«Первоначальное звено стволовых клеток подвержено постоянному периодическому размножению, которое делает возможным дальнейшее превращение, описанное выше» (стр. 252). «Что касается образа этих клеток, подверженных митозу, то они значительно превосходят по размерам лимфоциты, согласно представлению Мюллера, маленькие одноядровые лейкоциты берут начало от больших, делящихся клеток» (стр. 252 или медицинский архив Bd. 143, 1896). Каким образом происходит постоянный прирост стволовых клеток, то ли исключительно посредством митоза, то ли из других клеток, особенно из фиксированных клеток мезенхима, здесь остается не упомянутым» (1912, ВР.стр. 313).

1878: Двойная физиологическая функция костного мозга, а также процесс образования лейкоцитов в костном мозге, стр. 43:

Для процесса образования из стволовых клеток дифференцированных клеток эритропоеза, Нойманн ввел понятие «превращение». Это понятие было в литературе ошибочно описано так, как будто был Нойманн такого мнения, что превращаются бесцветные кровяные тельца, находящиеся вблизи кости и проходящие через костный мозг. Против указанной интерпретации высказываний Нойманна, последний протестовал словами 1878 (№ 71, 1878) : «Подлежит сомнению то обстоятельство, что уже находящиеся в крови бесцветные кровяные тельца подлежат превращению» (сравнение ВР.S. 126/127) **«костный мозг возможно обладает двойной физиологической функцией, с одной стороны**

бесцветные клетки в кровь транспортировать, с другой бесцветные в цветные превратить....» (Берлинский клинический журнал 1878, или ВР.С. 146)

Таким образом, уже с 1878 года Нойманн предполагал, что процесс образования лейкоцитов также происходит в костном мозге.

В 1878 году Нойманн именовал стволовую клетку еще как „Lymphkörperchen“ bzw. "lymphoide Markzelle".

В 80 – годах Нойманн сомневался в правильности части своих выводов, однако, в 1890 году Нойманн после ознакомления с результатами экспериментов Биццоцера, при которых последний наблюдал феномен деления клеток костного мозга, вернулся Нойманн к своему прежнему мнению и окончательно пришел к выводу о том, что образование крови происходит в костном мозге. (Neumann, E.: Die Entwicklung roter Blutkörperchen im neu gebildeten Knochenmark, Virchow Archiv 119 (1890)S. 385 – 398.) Данный вывод отражен в его работе: Нойманн Е.: «Развитие красных телец в новообразуемом костном мозге», Архив Вирхова 119 (1890), стр. 385-398. По результатам работы над указанным трудом, Нойманн окончательно пришел к выводу об **унитаризме образования крови в костном мозге** (т.е. костный мозг является единственным местом для образования крови). Исследовав некоторые вторично окостеневшие ткани, Нойманн обнаружил в них красный костный мозг. В то время как Биццоцери отрицал происхождение красных кровяных телец из бесцветных эритробластов, Нойманн настаивал на своей теории:

«Простая, с момента рождения и до старости постоянно продолжаемая пролиферация (распространение), не может рассматриваться как единственный источник образования новых клеток в костном мозге. Я обращаю внимание на то обстоятельство, что также **постэмбрионально** может постоянно образовываться новый костный мозг с большим количеством красных кровяных телец, имеющих ядро. И это происходит независимо от уже имеющегося костного мозга и под воздействием различных, частично физиологических, частично патологических процессов (В.Р. С. стр. 204) «Мы должны возможность их образования из тканевых элементов костного мозга самостоятельно определить» (Lit .Neumann N87, 1890 s.o., ВР, S. 207).

В 1890 году Нойманн назвал плюрипотентную родоначальную клетку всего ряда кровяных клеток снова как в 1869 году: „lymphoide Markzelle“.

Между тем в этой работе описан также закон центрипетального направления развития замены костного мозга жировой тканью. В данном случае важно привести следующую цитату: «....Образование «люмфоидной клетки костного мозга» как родоначальной клетки красных кровяных телец исходит из протоплазмы стен сосудов, что подтверждается наблюдениями эмбриональных органов...» (Lit. Hinweis auf E. Klein, E. Neumann 1874, und Wissotzky) (ВР. С. 208).

6 лет позднее (1896) он начинает работу над гематологическими исследованиями: Hämatologische Studien I (1896), II (1903) und III (1912).

1896: «Все проблемы отпадают, если мы признаем, что цветные клетки образуются из клеток, которые из лимфоидного мозга (Mark) в сосуды костного мозга перешли» (1896, BP. S. 243). «Я буду эти элементы (бывшую „lympoide Markzelle“ Нойманна, „Leukoblasten“ Löwits „однойядровые Leukozyten“ Мюллера – указание автора статьи) в целях сокращения обозначать лимфоцитами, **т.к. эти клетки являются родственными и мы давно условились, что под „Lymphocyten“ имеется в виду здесь не лимфоцит из желез.“** (BP.S. 245) „Hayems Spindelzellen“, 1896, BP, S. 245 (Обозначение Spindelzellen было дано собственно говоря Голубевым, s.u.) - считал Нойманн за переходную форму от стволовой клетки на пути к эритробластам).

1903: Многообразии лейкоцитов.....Также здесь называет Нойманн первоначальную клетку всего ряда клеток (дуалистический взгляд) еще как «большой лимфоцит». Нойманн сам заметил, что обозначение, им вначале описанной родоначальной клетки по сравнению с периферийным маленьким лимфоцитом с одинаковым названием «лимфоцит» представляется неудачным. Максимов, который также придерживался теории унитаризма как и Нойманн, перенял название Нойманна «большой лимфоцит» в качестве обозначения родоначальной клетки всего ряда клеток крови и упоминает к этому уже в 1909 слово «родоначальная (стволовая) клетка». Максимов А.: Лимфоцит как общая родоначальная клетка различных элементов крови на этапе эмбрионального и постфетального развития млекопитающих. *Folia Haematol.* 8 (1909) 125-134.

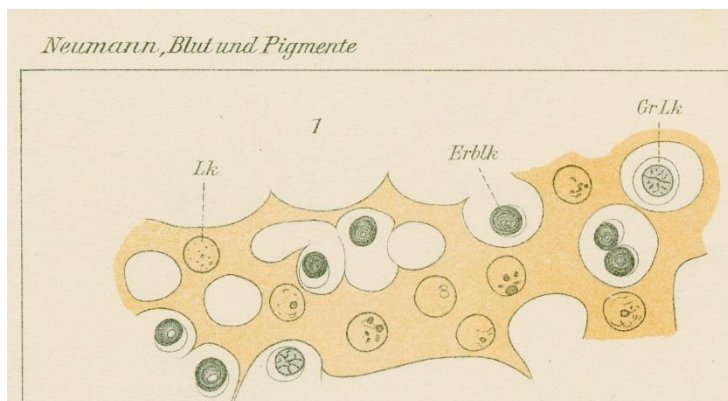
H. Neumann и Y. Klinger анализировали эти вопросы достаточно подробно в своей книге: *Knochenmark und Stammzelle – Der Kampf um die Grundlagen der Hämatologie* Blackwell Wissenschaft, Ex libris Roche Bd. 1 1994

Нойманн постоянно исследовал неокрашенные препараты свежее - выжатого сока костного мозга. Поэтому он мог наблюдать прием, впитывание гемоглобина, содержащими ядро эритробластами напрямую без фиксации и химическое изменение посредством окрашивания.

1911 Шпindelъ клеток крови амфибии. Здесь речь идет об оценке «переходной ступени» от потомка «большого лимфоцита» (Maximow, Neumann), собственно говоря только с 1912 определенного как „**großlymphozytären Stammzelle**“. 1911 выглядит соответствующий ряд таким образом: Большой лимфоцит (Neumann, Maximow), посредством деления переходных форм к „Spindelzellen“ Голубева (так они были уже названы им в 1868 году; позднее они получили название "Hayem'schen Hämatoblasten") до имеющих в наличии гемоглобин и еще ядро – Эритробластов. "Результат моих исследований дает мне право сделать вывод о том, что Spindelzellen (Шпindelъ – Клетки) представляют собой промежуточное звено между маленькими лимфоцитными бесцветными клетками и красными кровяными тельцами." BP.S.281

Дать окончательное название стволовой клетки (Большой лимфоцит, BP S.314, для всего ряда клеток, Лимфомиобласт или Лимфолейкобласт для Лейко – и Лимфоцитопоеза в костном мозге, BP. S.314, 319) Нойманн неоднократно не

решался из-за неуверенности предсказуемого развития. По состоянию на 1911 год действует еще обозначение «Большой лимфоцит» (В.Р. S.293) для всего ряда клеток крови.



К изображению: Исследование эмбриональной печени 1914:

GrLk = большой лимфоцит-Ядро (стволовая клетка в эмбриональной печени)

ErbLk = Ядро Эритробластов

Lk = Ядро клетки печени

1912: "großlymphozytäre Stammzelle" в костном мозге (Neumann) сравнение. Текст

1912: Нойманн называет теперь родоначальную клетку для всего ряда клеток крови в костном мозге (унитарный взгляд) не „Lymphozyt“, „großer Lymphozyt“ или „Lymphomyeloblast“, а соглашается с Эрнстом Хэзелсом и Максимовым употреблять для родоначальной клетки название «стволовая» (s.o. " Lymphozyt в качестве общей родоначальной клетки..." 1909). Нойманн делает еще один шаг вперед и пишет в 1912:

«Различные формы бесцветных клеток крови, которые в крови, лимфе и в кровеобразующих органах встречаются....взаимосвязаны вероятно все без исключения посредством общей, также в постэмбриональной жизни имеющейся в наличии – «большой лимфоцитной стволовой клетки» (ВР. S. 313).

„Каким образом эта стволовая клетка себя дополняет, то ли исключительно посредством деления или также из других клеток, особенно из фиксированных клеток мезенхимального образования, может здесь остаться не описанным. Только следует отметить, что последнее указанное мнение, посредством эмбриональных исследований Максимова (Архив микроскопической анатомии Bd. 73, 1909 (ВР S. 313) и Данчакова (1910) нашло важное подтверждение“ (Häm. Studien III, 1912 ВР S. 313). Литература на эту тему: Weidenreich (Вайденрайх) (1911, 1912), W. Schultze (Шульце В.) (1906, 1909), Venslaff (Венслав) (1911), Maximow (Максимов) (1910) und Mewes (Мевес) (1910) "Кровь и пигменты" (Neumann) на страницах S.313 представлена и может дать также пояснения по указанной тематике.

Как известно возник спор между дуалистами и унитаристами по вопросам стволовой клетки. Согласно мнению Нойманна, для проявления ясности, необходимо было взрастить **Культуру – стволовой клетки:**

«Может быть тогда принятие окончательного решения возможно, если удастся, с бесцветными клетками крови тот же эксперимент провести, какой Роберт Кох с бактериями проводил, а именно, отдельные клетки изолировать и их жизненный цикл долгое время в живую наблюдать»(N118, 1912, ВР. S. 299)

Данное предложение нашло свое отражение в книге Нойманна и Клингера. А Кателин Фемейер представила эти сложные процессы в особенной юмористической форме. «В ходе эксперимента стволовые клетки отдельно друг

от друга помещаются в вязкую жидкость, содержащую питательные вещества. Клетки будут, в зависимости от разницы потенциала, который необходимо исследовать, стимулированы отобранными комбинациями цитокинов. Цитокины вызывают ту часть дифференцированной программы, которая заложена в генетическом материале клетки» (Katelin Vehmeyer, Lit s.u.) .
Происхождение клетки должно, как уже в 1969 было описано (см. выше), исходить из мезенхимальных клеток. Другим спорным моментом было предположение, что в своей работе по эмбриональной печени 1914 Нойманн указал в качестве места происхождения стволовой клетки – фиксированные клетки ретинакула. Однако данное сомнение было окончательно рассеяно учеником Нойманна Асканаци: «Нойманн, проводя эксперименты на лягушках, доказал, что стволовая клетка «лимфоциты» в широком смысле этого слова, происходит от **бесцветных паранхимальных клеток кровеобразующей ткани**. Т.е. нет и речи о том, что стволовая клетка исходит из эндотелия или ретинакула». (M. Askanazy, 1935, S. S. 369 unten)

1914 новая работа по эмбриональной печени. Эта работа вместе с зарисовками Нойманна, подтверждает на основе препаратов эмбриональной печени лягушек, высказанное до 1912 мнение, по вопросам происхождения стволовой клетки.

Literatur:

Askanazy, M.: Ernst Neumann. Zbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 29 (1918) S. 409 -421

Askanazy, M.: Ernst Neumann, Verh. dt. Path.Ges. 28 (1935) S. 363-372

Tavassoli, M.; Yoffey, J.M. : Bone Marrow; Structure and Function. Alan R.Liss, Inc., 1983 New York

Wintrobe, M. : Hematology, the Blossoming of a Science; a Story of Inspiration and Effort. Lea & Febiger Philadelphia 1985

Neumann, E. Blut und Pigmente. Jena Gustav Fischer 1917

Schinck, Peter: Ernst Neumann als Begründer der Hämatologie, Dissertation am Pathologischen Institut in Königsberg (Prof. Kaiserling) 1920

Neumann-Redlin von Meding, E.: Der Pathologe Ernst Neumann (1834 -1918) und sein Beitrag zur Begründung der Hämatologie im 19.Jahrhundert, Demeter Verlag 1987

Klinger, Y. Über die Entdeckung der hämatopoetischen Funktion des Knochenmarks und das Postulat der Stammzelle. Dissertation aus der Medizinischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum 1992

H. Neumann, H., Klinger, Y.: Knochenmark und Stammzelle – Der Kampf um die Grundlagen der Hämatologie Blackwell Wissenschaft, Ex libris Roche Bd. 1, 1994

Neumann-Redlin von Meding, E: Ernst Chr. Neumann (1834-1918); Die Beschreibung der funktionellen Morphologie des Knochenmarks am Pathologischen Institut Königsberg und dessen Einfluß auf die Hämatologie des 19.Jahrhunderts. in: Jahrbuch der Albertus Univ. Königsberg Bd.29 (1994) 425-437) und Hrsg. Rauchning, D. et al: Die Albertus Universität zu Königsberg und ihre Professoren. Duncker u. Humblot Berlin 1995

Vehmeyer, K.: Heitere Hämatologie. BE Medien in der Medizin, Universität 37073 Göttingen,

Humboldtallee 32, Copyright 2000

Zech,N.H., Shkumatov,A. Koestenbauer,S.: Die magic behind stem cells. Journal of Assisted Reproduction and Genetics Vo. 24, Nr. 6 (2007) 208 - 214 Abstract This review article summarizes historical development of stem cell research, presents current knowledge on the plasticity potential of both embryonic and adult stem cells and discusses on the future of stem cell based therapies.Keywords Embryonic stem cells . Adult stem cells. Therapy . Plasticity Introduction

Указанный выше перевод не является профессиональным и не исключает определенных неточностей, поэтому в случае возникновения трудностей в понимании изложенного или вопросов, просьба обращаться по адресу:

kkurotschkina@mail.ru