Cellular Therapy and Transplantation (CTT), Vol. 1, No. 3
doi: 10.3205/ctt-2009-en-000032.01

Translated from:
Maximow A, Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. (Demonstrationsvortrag, gehalten in der ausserordentlichen Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft am 1. Juni 1909),
Folia Haematologica, 8, 1909, 125-134.
Translated by Claudia Koltzenburg, Alexey Chukhlovin, Athanasius Anagnostou, and Carol Stocking
Although every attempt is made to ensure precision in the translation into English of the material in these articles, we do not guarantee nor imply their absolute accuracy.

This translation is provided under the following license:
Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 3.0 Unported,
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/

The lymphocyte as a stem cell, common to different blood elements in embryonic development and during the post-fetal life of mammals

Lecture with a demonstration, held at a special meeting of the Berlin Hematological Society on 1 June 1909

By Alexander A. Maximow

The first blood cells are known to emerge from the so-called blood islands, i.e., irregularly shaped aggregates of peripheral mesenchymal mesoblasts, forming a network of cells in the area opaca. The peripheral cells of the blood islands flatten out, becoming endothelial cells, whereas the inner cells round up, becoming the primary blood cells that are released into the liquid blood plasma. I have now found that these primitive blood cells (which is what I call them), contrary to what would be commonly expected, are not erythroblasts but completely undifferentiated elements with a round bright nucleus and narrow basophilic cytoplasm. These are neither red nor white blood corpuscles. They could be considered white blood corpuscles since they occasionally, especially in the chicken, appear ameboid, and seem very similar to large lymphocytes. They proliferate extensively, although the increasing numbers during the early stages may in part due to the detachment of endothelial cells in the primitive vessels.

After some time, one observes how these primitive blood cells differentiate into two kinds of cells. One type—which makes up the majority—produces hemoglobin in their cytoplasm, and thus become the so-called primitive erythroblasts. These are large and rapidly proliferating cells that, ultimately, grow to rather hemoglobin-rich cells with relatively small nuclei. They serve the organism for a long period of time, but die out gradually and are replaced by the definitive erythroblasts and erythrocytes.

Another fraction of the primitive blood cells remains hemoglobin-free. These cells now possess a large bright nucleus with nucleoli, and a thin, ameboid, strongly basophilic rim of cytoplasm. In histological terms, they resemble large lymphocytes. These are the first embryonic leukocytes that first appear as lymphocytes.

In what follows, we will see how these intravascular lymphocytes become the starting point of erythropoiesis in the area vasculosa. Through „heteroplastic proliferation“ (differentiation) they produce secondary erythroblasts; first to appear are megaloblasts that are variable in size and have bright nuclei; later generations of these cells increasingly resemble the normoblasts, and, finally within the vessels of area vasculosa, a mixed population arises composed of primitive erythroblasts that are rich in hemoglobin, basophilic lymphocytes, and large numbers of intensely proliferating megaloblasts and normoblasts growing in clumps.

However, despite the fact that these lymphocytes produce erythroblasts, they should not be considered erythroblasts themselves; as, in addition to the production of hemoglobin-containing cells, they also give rise to megakaryocytes and diverse other elements in the yolk sack, which have nothing to do with the red blood corpuscles.

Such secondary erythroblasts are quite distinct to the primitive erythroblasts, differing from them by their smaller size and, in contrast to normoblasts, by their smaller and darker nucleus. Ultimately, this nucleus becomes pyknotic and leaves the cell in a degenerative state.

Here, I avoid consciously the issue of erythroblast enucleation, since the current discussions do not correspond to the factual

material at hand. In my opinion, all known facts speak in favor and not against nucleus expulsion, whereas no direct proof can be presented for its intra-cellular disappearance—at least in normal hematopoiesis. Although pale shadows of nuclei are often visible, as for example in hemoglobin-rich primitive erythroblasts, this is but due to the fact that the basic dye cannot penetrate a thick erythrocyte envelope. However, as soon as the nucleus leaves the cell, it immediately acquires dark color.

The vessel network of area vasculosa is, therefore, the first blood-forming organ in the mammalian embryo. It is from here that lymphocytes, erythrocytes, and megakaryocytes emerge; however, granulocytes are never produced here.

In the course of events in the extra-embryonic areas outlined above, the first freely migrating cells appear in the mesenchyme of an organism, which is initially entirely free of wandering cells. This occurs at a very early stage, e.g. in rabbit or guinea pig embryos with a length of 4–5 mm. They emerge by rounding off and separating from the common undifferentiated, branched mesenchymal cells.

Generally, the first migrating cells seem to be similar to lymphocytes, i.e., they look like lymphocytes found in the area vasculosa vessels. Immediately upon their first emergence and even more so at somewhat later stages, migrating cells of other types can be found all over the mesenchyme, e.g. cells with pale, ameboid and often vacuolized plasma, and small, irregularly folded light or dark nuclei. Hence, the migrating cells in mesenchyme are manifold and highly polymorphic, with many different transitional forms between them. Such histological differences do not have any particular significance, since the basic feature of these cells, i.e., their progressive developmental ability, always remains unchanged and all migrating cells of mesenchyme are of equal value.

It is of the highest importance to note that the wandering cells in the mesenchyme are also identical—morphologically and physiologically—to the lymphocytes circulating in vessels and in blood in the area vasculosa. Both are free, ameboid, undifferentiated mesenchymal cells, even though their appearance can change significantly, depending on their environmental conditions.

Similar to those observed in the vessels of the area vasculosa, lymphocytes in the mesenchyme can be observed producing erythroblasts and megakaryocytes. However, in the mesenchyme, the wandering cells or lymphocytes can differentiate even further—with some of them differentiating into granulated myelocytes and leukocytes. These often develop into small, abortive leukocytes with polymorphous nuclei that are scattered in the tissue and very quickly subject to degeneration or phagocytosis.

There is one more fact that proves that mesenchymal migrating cells are identical with the lymphocytes of the area vasculosa. That is the fact that the endothelium of certain vessels (in particular the aortic endothelium) proliferates intensely at certain stages and in particular areas, whereby large clumps of cells emerge that project into the lumen, are then washed away by blood, and, finally are incorporated into the circulating blood. Here, they cannot be distinguished from the lymphocytes that originate from the area vasculosa.

At this point, I also wish to make a short comment on the circulating blood. Contrary to common opinion, it is a fact that white blood corpuscles—i.e., large lymphocytes—already exist in the blood from its earliest stages of development, and in significant quantities. In the blood-producing vessel network of the area vasculosa, most of the lymphocytes are held back as producers of erythroblasts, yet some of them enter the blood circulation.

The liver is the second blood-producing organ in a mammalian embryo. As is well known, erythrocytes, megakaryocytes, and granulocytes are produced extravascularly, between the liver cells. The question arises: where is the starting point of this hematopoiesis to be found? An investigation of appropriate stages shows that migrating cells initially appear between the liver cells and the vessel endothelium. These look exactly like the migrating cells in the rest of mesenchyme of the body. Some of these are similar to lymphocytes; some are pale and have small nuclei. If we go back further, to examine those stages in which cords of liver cells grow into the mesenchyme of the septum transversum, we will be convinced that the migrating cells are derived from this mesenchyme. The mesenchymal cells emerge either as such, or already as migrating cells, from between the liver cells and endothelial walls of growing vessels. Here, they remain unchanged for a short while, but soon unveil an amazing capability of development. At first, the migrating cells transform primarily into proliferating large „lymphocytes," which produce large amounts of erythroblasts and erythrocytes. A smaller number of the cells transform into granulocytes and megakaryocytes. Hence, in the liver, too, we note the same non-differentiated migrating mesenchymal cell, the lymphocyte, the starting point of hematopoiesis. The liver cell environment provides rather favorable conditions for the lymphocyte, in which it proliferates and produces a large variety of blood elements.

Finally, the third, final blood-producing organ, which takes over for the liver, is the bone marrow. I have also followed its origin from the very beginning. Here again, we observe that in the young undifferentiated mesenchyme, which invades the cartilage and resorbs it, some of the fixed cells become migrating cells that, at first, appear highly polymorphic. In this case, too, almost all of them ultimately achieve the appearance of typical lymphocytes, and, again, these cells become the starting point of blood formation, which proceeds much as it does in the liver as an extravascular process. However, in contrast to the liver, it continues here lifelong. Here, the lymphocytes, by means of differentiating proliferation, produce erythroblasts, megakaryocytes, and granulocytes of three various types, too. However, some of them produce their own sort, typical agranular lymphocytes, i.e., they function not only as myeloblasts, but also as lymphoblasts at the same time.

Until now, in terms of blood formation, we have actually only observed the emergence of the so-called myeloid tissue: erythrocytes, megakaryocytes, and granulocytes. One might propose, and Schridde actually says so, that the cells I have thus far called lymphocytes, are not lymphocytes at all, but myeloblasts. Indeed, the cellular elements I observed are histologically identical with the lymphocytes, but one might argue that only those cells should be described as lymphocytes or lymphoblasts that can be shown to produce typical small lymphocytes. According to Schridde, these cells, i.e., the true lymphoblasts, should appear only much later and look completely different.

While the single migrating cells described above might be more or less similar to the typical small lymphocytes from very early stages onwards, it is also true to say that the latter arise only relatively late in the organism in large quantities. In the bone marrow, we observe quite frequently, and later, more commonly, numerous progeny of the proliferating large lymphocytes that acquire an appropriate appearance. However, especially large quantities of small lymphocytes emerge in the thymus. So, here, I must also say a few things about this organ. Improved knowledge of thymic histogenesis is quite important in order to have a comprehensive understanding of the significance of lymphocytes in an organism.

At first, the thymus is epithelial only. Then, at a quite early stage, large lymphocytes occur in its mesenchymal environment, as in other areas of the organism, and, sometimes, pale migrating cells with small nuclei are detectable. All these ameboid cells then pass into the epithelial anlage, where they transform into typical large lymphocytes. Hence, the initial stages are exactly the same as in the liver, i.e., the first lymphocytes of the thymus are undoubtedly morphologically identical to the first granulocyte-producing lymphocytes in the liver. It is just that the conditions that exist for these cells are, apparently, quite different; since the lymphocytes in the thymus, irrespective of their exceptionally strong proliferation, never produce erythroblasts, and only very few granulocytes, and always only their own kind. Soon they infiltrate the entire organ. Upon proliferation, they become smaller and smaller, and, finally, evolve into massive numbers of typical small lymphocytes, which are washed out into the blood.

In the case of the developing lymph nodes, one again observes the differentiation of small, densely populated, undifferentiated mesenchymal cells into small ameboid migrating cells. Here, too, from the beginning, strong polymorphic features are evident among these migrating cells. Rather quickly, single large lymphocytes emerge; but for the most part, very small, ameboid, elements with bright nuclei and scarce cytoplasm initially appear. They proliferate, turning partially into typical small lymphocytes with dark nuclei and migrate to lymphatic crevices. On the other hand, one might occasionally observe them transform into large, even giant, lymphocytes that may then produce small lymphocytes, similarly to the thymus. Therefore, it must be pointed out with certainty that the large lymphocytes are not essential to produce the typical small lymphocytes in the embryo.

An investigation of the fetal blood formation thus teaches us that one cannot distinguish between myeloblasts and lymphoblasts. A single cell type exists: a ubiquitous, non-differentiated, polymorphic, migrating mesenchymal cell, which, when influenced by specific existence conditions, has a variable appearance and may produce a variety of differentiation products. Likewise, the lymphoblasts and myeloblasts in embryo cannot be distinguished from each other through merely histological means.

When considering blood formation of adult organisms from our present point of interest, two questions related to non-granulated cells need to be resolved.

The first question addresses changing relationships between the large and the small lymphocytes. Those two terms were created on the basis of studies in adult organisms. Currently, the general opinion is that, in an adult organism, the small lymphocytes actually arise via proliferation of larger lymphocytes in the germinal centers; however, they are themselves incapable of further reproduction, and, in particular, they cannot re-transform themselves into large lymphocytes.

However, based on my studies, I must take a different viewpoint. Indeed, in an adult organism, the small lymphocytes mostly develop through proliferation of larger cells. For some time immediately after their emergence, they are, in fact, unable to proliferate. Most likely, this state depends on the special relation between nucleus and the cytoplasm, caused by the previous intensive proliferation. I am absolutely certain that these small mature lymphocytes are able to proliferate further. They enter the blood and circulate, and where they find appropriate conditions they can function again as fully non-differentiated mesenchymal cells and present a starting point for various developmental events; they can certainly transform themselves, in a hypertrophic way, into large lymphocytes capable of division. In my opinion, the reason for such a strange phenomenon, that the majority of lymphocytes in adult organisms must pass through the stage of a small cell incapable of proliferation for a certain time period, is that small lymphocytes can be easily transported from one place to another in blood and lymph flow, thus reaching all organs and tissues everywhere. Weidenreich has also recently expressed this opinion.

Hence, the small and the large lymphocytes are merely transitory stages in the life of one and the same type of cell, i.e., of a lymphocyte in the broadest sense of the word.

The second question addresses the distinction between special types of lymphoblasts and myeloblasts in an adult organism. If this difference, as we have seen, is not justified in the embryo, one does not have to conclude, that, a priori, it is not possible in the adult organism. A number of authors, starting with Schridde, also postulate that non-granular cells in lymphoid tissue are not the same large lymphocytes found in the myeloid tissue, but represent two different types of cells, namely lymphoblasts and myeloblasts.

When defining criteria for identification of the two cell types, histological features should certainly be defined first, and, secondly, physiological characteristics, especially their prospective developmental potential.

In regard to histological characteristics of the two cell types, I asked Sir Dr. S. Tschaschin in my laboratory to check in detail the differences reported by Schridde.

As far as we can judge from the results obtained to date, in most cases one is able to note certain differences in newborn animals. However, these differences are small. In general, the lymphoblasts have a thinner and more homogenous cytotoplasmic rim; in the nucleus, larger nucleoli are found which are, as a rule, densely colored. The so-called myeloblasts have mostly, though not always, a broader cytotoplasmic rim of a lighter, reticular structure, with a widely variable degree of basophilia. The nucleus always contains nucleoli, but these are smaller and their color is less dis-

tinct. Generally, the myeloblasts appear more polymorphic than the lymphoblasts, and the differences among the myeloblasts are often more prominent than those between myeloblasts and lymphoblasts.

In particular, special attention was given to the Altmann-Schridde staining technique, which has been described by Schridde as the most important method for discrimination. It turns out that the Eosin-Azure-staining of the large cells in the adenoid tissue and in the bone marrow, i.e., Schridde's lymphoblasts and myeloblasts, detected both cells with and without granules; the majority of which contain only a few granules. This is in contrast to Schridde, who states that lymphoblasts should always contain granules, while myeloblasts never do. The small and middle-sized lymphocytes, however, always contain very clear and numerous granules. The specific granules and the eosinophilic granules are stainable as well. This method generally gives exactly the same images as the well-known original technique by Altmann, and it seems to me that it is especially inappropriate for the studies of blood cells. The different details of staining that Schridde refers to cannot be seriously considered for distinguishing between different types of the cells. It goes without saying that all these granulation images, in general, cannot have any particular significance because, undoubtedly, the granules can emerge de novo or disappear in one and the same cell, depending on its functional state, even if they exist in vivo.

So even if there are certain unstable histological differences that are difficult to define, one must consider that the cells in lymph nodes and in marrow exist in very different environments, and, therefore, this factor alone might already present a sufficient explanation for the histological differences. Moreover, we saw clearly that the lymphocytes from the very first embryonic stages onwards are characterized by an extreme polymorphism, even though all of them look completely similar. Hence, a clear separation between lymphoblasts and myeloblasts is not justified on histological basis alone. Such a separation would only be possible if we could succeed in proving that cells of one type can never transform (differentiate) into cells of the other type and, vice versa, the (cell) products of differentiation are completely different for both cell types under any possible conditions.

It is these physiological, or rather reproductive, cytogenetic characteristics of our cells that we would now like to scrutinize. If the lymphocytes in adenoid tissue and marrow lymphocytes are similar and produce normally divergent differentiation products solely due to different conditions of existence, one could try to recreate such conditions artificially so that the lymphocytes of adenoid tissue, the supposed lymphoblasts, could differentiate into granulocytes and erythroblasts. It is known, however, that myeloid transformation can take place in adenoid tissue on various occasions. Additionally, it is generally accepted that the latter originate from autochthonous elements. But the question remains, from which cells? It is known that it is not the cells of the germinal centers that differentiate into myelocytes and erythroblasts, but cells located in the trabeculae of the lymph nodes and the red pulp of the spleen. For the dualists, it is exactly this that proves that their view is correct. According to them, myeloid elements are derived from either pre-existing myeloblasts that are very different from the lymphoblasts or directly from the vessel-lining cells. Others assume that, in this case, some special adventitial undifferentiated mesenchymal cells may become a starting point of the transformation.

In my laboratory, I asked Mme Dr. H. Babkin to perform special experiments in animals, in order to get closer to the answer to this issue. In the spleen it was easy to induce, in part, the myeloid transformation, i.e., myelo- and megakaryocytopoiesis—it sufficed to introduce an aseptic foreign body into the spleen tissue; numerous myelocytes and megakaryocytes soon emerge in its environment. In the lymph nodes, however, this and other methods have so far been unsuccessful in triggering a myeloid transformation. Similarly, in the spleen, the Malpighi's bodies remained unchanged: the myelocytes appeared only in red pulp and venous sinuses.

In the first instance, these experiments seem to confirm the difference between lymphocytes and myeloblasts. However, I do not believe that these preliminary results are to be interpreted in this way after all. We must take into account that considering the very special conditions existing in the adenoid tissue, these areas would be more suitable than other parts of the body for homoplastic proliferation of undifferentiated mesenchymal cells and/or lymphocytes. The pre-requisites for a myeloid transformation of lymphocytes are normally completely missing in such „breeding" environments. Two different conditions are necessary, on the one hand for a „homoplastic" proliferation in an unchanged, undifferentiated state and, on the other hand, for „heteroplastic" development (differentiation) towards myeloid elements, that, apparently, cannot co-exist in the adult organism. This is why neither the cells of the germinal centers, nor the young small lymphocytes can be artificially induced to directly transform into granulocytes and erythroblasts at the place of their emergence. As it is known, the homoplastic proliferation ceases, and the germinal centers disappear wherever the myeloid transformation begins.

The young age of the bulk lymphocyte population in adenoid tissue may be a probable obstacle for the myeloid transformation. It may be that for such cells a certain period of time has to elapse in order for them to become capable of myeloid differentiation, and, moreover, for this purpose, additional special favorable conditions must exist. For example, it can be speculated that their blood circulation makes the lymphocytes originating in the adenoid tissue more susceptible to myeloid transformation.

While all of this evidence may represent only indirect and probably doubtful proof that lymphocytes of the lymphoid tissue and those of the myeloid tissue are equivalent with regard their prospective potential to develop in an adult organism, in my opinion, there is another direct, albeit preliminary argument, which is often ignored by the various authors who have described heterotopic formation (differentiation) of myeloid tissue.

Some time ago I studied the histogenesis of myeloid tissue that develops in the rabbit kidney after the ligature of its main vessels. This approach is favorable in the sense that lymphoid elements are apparently absent in the scarce stroma of the kidney. It turned out that all of the bone marrow elements—granulocytes, megakaryocytes, and erythroblasts—emerge from the lymphocytes circulating in blood, i.e., from cells that are proven to originate from adenoid tissue and its germinal centers. In the course of this process, the small blood lymphocytes transform themselves into

large lymphocytes again and migrate into the tissue, either as small cells, or as preformed large cells. While still inside the vessels, or only after they have left them, they either produce myelocytes by accumulation of granules in their cytoplasm, or form erythroblasts by producing hemoglobin. Actual myeloblasts do not seem to exist in normal peripheral blood, even though K. Ziegler believes the large mononuclear leukocytes to be such continuously undifferentiated cells with myeloid differentiation capacity. But these, too, according to more recent findings, emerge from banal small lymphocytes.

In my opinion, it can be assumed that the heterotopic emergence of myeloid elements in humans may occur at the expense of ubiquitous lymphocytes in the circulating blood or to lymphocytes of the connective and adenoid tissue, which are completely equivalent, but not at the cost of latent myeloblasts, or problematic proliferating adventitial cells, or the cells of vessel walls.

All in all, my final conclusion is that for adult organisms, as with the developing embryo, there is no reason to assume the existence of two clearly distinct cell types, i.e., the myeloblasts and the lymphoblasts. In mammalian organisms a single type of cell exists, i.e., the lymphocyte, in the broadest sense of the term, which both looks different and may produce a variety of differentiation progeny depending on their current location and survival factors. The lymphocytes are ubiquitous, equivalent for all places, and are indistinguishable from one another by means of histological or hematological approaches. In adenoid tissue, during homoplastic proliferation, they always produce lymphocytes. An easily transportable cellular form emerges: a small lymphocyte, which circulates in the blood and lymph flow, moving throughout the body, until, after a certain period of inactivation, it unfolds its full ability for development.

Originally published in: Folia Haematologica 8.1909, 125-134. (English translation prepared by Claudia Koltzenburg, Alexey Chukhlovin, Athanasius Anagnostou, and Carol Stocking for Cellular Therapy and Transplantation, Vol. 1, No. 3, 2009
Although every attempt is made to ensure precision in the translation into English of the material in these articles, we do not guarantee nor imply their absolute accuracy.)

This translation is provided under the following license: Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 3.0 Unported, http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/

Клеточная терапия и трансплантация, том 1, номер 3, 2009
doi: 10.3205/ctt-2009-ru-000032.02

Переведено с:
Maximow A, Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere.
(Demonstrationsvortrag, gehalten in der ausserordentlichen Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft am 1. Juni 1909),
Folia Haematologica, 8, 1909, 125-134.

Перевод: Чухловин А.Б., Неворотин А.И.
Несмотря на то, что делается все возможное для точного перевода материала этих статей на русский язык, мы не гарантируем и не предполагаем абсолютной точности переводов.

Этот перевод предоставлен по следующей лицензии: Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 3.0 Unported, http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/

Лимфоцит как общая стволовая клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих

Доклад с демонстрацией, сделан на чрезвычайном заседании Берлинского гематологического Общества 1 июня 1909 г.

Проф. А. Максимов

Первые клеточные элементы крови образуются, как известно, из так называемых кровяных островков - клеточных скоплений периферического мезенхиматозного мезобласта с неровными границами, связанных между собой в виде сети и расположенных в области area opaca. Уплощаясь, периферические клетки кровяных островков становятся эндотелиальными клетками, а внутренние округляются и свободно поступают в качестве первых клеток крови в жидкость, которую можно назвать плазмой крови. Мною теперь обнаружено, что эти примитивные кровяные клетки, как я их называю, никоим образом не являются эритробластами, как следовало бы по общепринятому представлению, а совершенно недифференцированными элементами с круглым светлым ядром и узкой базофильной протоплазмой; они не являются ни красными, ни белыми кровяными тельцами, хотя, скорее всего, их все же можно было бы назвать белыми кровяными тельцами, поскольку они иногда, в особенности у цыплят, имеют амебоидную форму и очень похожи на большие лимфоциты. Они далее размножаются, причем в первое время их число возрастает еще и путем замены эндотелиальных клеток в примитивных сосудах.

Спустя некоторое время становится заметным, как эти примитивные кровяные клетки разделяются на два рода. Одни (и таких большинство) вырабатывают в протоплазме гемоглобин и в результате становятся так называемыми примитивными эритробластами. Это – крупные, бурно размножающиеся, и, в конечном счете, весьма богатые гемоглобином клетки с относительно маленькими ядрами. Они служат организму длительное время, но постепенно вымирают и вытесняются дефинитивными эритробластами и эритроцитами.

Другая часть примитивных клеток крови остается лишенной гемоглобина: эти клетки теперь имеют большое светлое ядро с ядрышками, а также узкий, амебоидный, сильно базофильный ободок протоплазмы. Гистологически они полностью соответствуют понятию большого лимфоцита. Это – первые лейкоциты эмбриона, которые, таким образом, выглядят как лимфоциты.

Как мы теперь увидим, эти внутрисосудистые лимфоциты становятся исходной точкой эритропоэза в area vasculosa. Они образуются при гетеропластическом размножении вторичных эритробластов; вначале

появляются мегалобласты меньшего или большего размера со светлыми ядрами, а более поздние поколения все более и более приближаются к типу нормобластов; наконец, в сосудах area vasculosa, среди пестрого клеточного многообразия мы выявляем примитивные эритробласты, очень богатые гемоглобином, а также базофильные лимфоциты и большие количества интенсивно размножающихся мегалобластов и нормобластов, расположенных скоплениями.

Однако, несмотря на продукцию эритробластов, сами эти лимфоциты не могут никак быть описаны как эритробласты, так как уже в желточном мешке они, помимо гемоглобинсодержащих клеток, дают начало также и мегакариоцитам, и различным другим кровяным элементам, не имеющим ничего общего с красными кровяными тельцами.

Эти вторичные эритробласты четко дифференцируются от примитивных и отличаются от них как меньшим объемом, так и, в особенности, у нормобластов, менее крупным и более темным ядром. Наконец, это ядро подвергается пикнозу и в состоянии дегенерации покидает клетку.

Я здесь намеренно не касаюсь вопроса об энуклеации эритробластов, поскольку такая постановка вопроса в настоящее время, как мне кажется, не соответствует имеющемуся в нашем распоряженнии фактическому материалу. Я нахожу, что все известные факты говорят о выталкивании ядра, и ни один – против этого процесса, в то время как за его исчезновение внутри клетки не представлено прямых доказательств – я имею в виду нормальное кроветворение. Если это так, к примеру, в богатых гемоглобином примитивных эритробластах, где часто можно видеть бледные тени ядер, то это зависит лишь от того, что основной краситель не может проникнуть сквозь толстую оболочку гемоглобина. Однако, как только ядро покидает клетку, оно сразу приобретает темную окраску.

Сосудистая сеть area vasculosa является, таким образом, первым кроветворным органом эмбриона млекопитающих. Здесь возникают лимфоциты, эритроциты и мегакариоциты, но никогда – гранулоциты.

В то время, как разыгрываются описанные процессы во внеэмбриональных областях, в мезенхиме организма, которая вначале полностью свободна от блуждающих клеток, уже на очень ранних стадиях, например, у эмбрионов кроликов и морских свинок длиной 4-5 мм, отмечается появление первых свободных блуждающих клеток. Они возникают путем округления и отделения из обычных недифференцированных ветвистых мезенхимных клеток.

Первые блуждающие клетки в целом сходны с лимфоцитами, что означает, что они большей частью выглядят так же, как и лимфоциты в сосудах area vasculosa. Сразу при первом появлении, и еще более на несколько более поздних стадиях, в мезенхиме везде видны также и блуждающие клетки другого рода, например – клетки с бледной, амебоидной, часто вакуолизированной протоплазмой и маленькими, светлыми или темными ядрами неправильной формы. Таким образом, блуждающие клетки в мезенхиме не являются разнообразными, однако они очень полиморфны, и среди них имеются переходные формы. Данные гистологические различия также не имеют особого значения, поскольку основное свойство этих клеток – их прогрессивная способность к развитию – всегда остается неизменным, и все блуждающие клетки мезенхимы равноценны.

Однако, наиболее важно то, что блуждающие клетки мезенхимы в морфологическом и физиологическом отношениях также идентичны лимфоцитам area vasculosa, циркулирующим внутри сосудов и в крови. И те, и другие являются свободными амебоидными недифференцированными мезенхимальными клетками, хотя, в зависимости от условий среды, в которой они находятся, эти клетки могут выглядеть очень по-разному.

Так же, как лимфоциты в сосудах area vasculosa, эритробласты продуцируют и мегакариоциты, это происходит и во многих участках мезенхимы. В мезенхиме, однако, дифференцировка и развитие блуждающих клеток или лимфоцитов может проходить еще дальше: часть из них превращается здесь в зернистые миелоциты и лейкоциты. При этом большей частью возникают полиморфноядерные малые абортивные лейкоциты, которые располагаются в ткани как единичные клетки и вскоре подвергаются дегенерации или фагоцитозу.

Доказательством того, что мезенхимные блуждающие клетки идентичы лимфоцитам area vasculosa, является тот факт, что эндотелий определенных тканей, прежде всего аорты, интенсивно разрастается на определенных стадиях и в особых участках, причем возникают большие скопления клеток, которые, выступая в просвет, смываются в кровь и уже в качестве настоящих лимфоцитов примешиваются в циркулирующую кровь. Здесь их совершенно невозможно отличить от лимфоцитов, происходящих из area vasculosa.

Здесь я бы хотел сделать и краткое замечание относительно циркулирующей крови. Несмотря на имеющиеся мнения, фактом является то, что белые кровяные тельца, а также большие лимфоциты,

существуют в крови уже с наиболее ранних стадий развития, причем в значительных количествах. Большинство лимфоцитов задерживается, естественно, в качестве продуцентов эритробластов в кроветворной сосудистой сети area vasculosa. Однако часть их все же поступает в кровоток.

Вторым кроветворным органом эмбриона млекопитающих является печень. Среди печеночных клеток и, как известно вне сосудов, здесь образуются эритроциты, мегакариоциты и гранулоциты. Возникает вопрос, а где же искать исходный пункт этого гемопоэза? Если изучать стадии последовательно, то можно обнаружить, что вначале между печеночными клетками и сосудистым эндотелием появляются блуждающие клетки, которые выглядят точно так же, как и блуждающие клетки в остальной мезенхиме; отчасти они сходны с лимфоцитами, но при этом они бледные и имеют мелкие ядра. Если же мы пойдем дальше и изучим стадии, на которых балки печеночных клеток врастают в мезенхиму septum transversum, то мы придем к убеждению, что блуждающие клетки являются производными этой мезенхимы. Мезенхимные клетки возникают уже как таковые или еще как блуждающие клетки между печеночными клетками и выстланными эндотелием стенками также растущих сосудов. Здесь вначале они остаются неизменными на протяжении краткого периода. Однако затем они проявляют удивительную способность к развитию. Большинство блуждающих клеток поначалу превращается в растущие большие лимфоциты, которые производят большие количества эритробластов и эритроцитов. Меньшая же их часть превращается в гранулоциты и мегакариоциты. Выходит, что и в печени мы также видим ту же недифференцированную блуждающую мезенхимную клетку, лимфоцит, в качестве исходного пункта гемопоэза. Среди гепатоцитов эта клетка находит весьма благоприятные условия существования, размножается и производит самые различные элементы крови.

Третий, конечный орган кроветворения, который выступает на смену печени, - это костный мозг. Его возникновение я также отслеживал с самого начала. Здесь, как мы видим теперь, в молодой, недифференцированной мезенхиме, которая вторгается в хрящ и подвергает его резорбции, часть оседлых элементов превращается в блуждающие клетки, которые вначале выглядят исключительно полиморфными. Здесь почти все они, наконец, приобретают облик типичных лимфоцитов и опять становятся исходным пунктом кроветворения, которое, собственно, протекает так же, как в печени и, как и в ней, возникает вне сосудов, но, в отличие от печени, продолжается всю жизнь. И здесь путем дифференцировки и роста лимфоциты производят эритробласты, мегакариоциты и гранулоциты трех различных видов. Однако часть из них продуцирует также и себе подобных, т.е. типичные агранулярные лимфоциты и тем самым функционируют не только как миелобласты, но и как лимфобласты.

До сих пор, собственно, мы видели в ходе кроветворения только возникновение так называемой миелоидной ткани- эритроцитов, мегакариоцитов и гранулоцитов. Теперь можно сказать, а Schridde именно так и заявляет, что клетки, которые я ранее называл лимфоцитами, в действительности являются не таковыми, а миелобластами. Правда, хотя наблюдаемые мной элементы гистологически полностью соответствуют лимфоцитам, можно возразить, что в качестве лимфоцитов или лимфобластов следует описывать лишь те клетки, из которых возникновение типичных малых лимфоцитов является доказанным. Однако по Schridde такие клетки, т.е. истинные лимфобласты должны появляться много позже и выглядеть также совсем по-иному.

Уже, начиная с наиболее ранних стадий, отдельные экземпляры описанных блуждающих клеток могут более или менее походить на типичные малые лимфоциты, но на самом деле последние лишь относительно поздно возникают в организме в больших количествах. В костном мозге мы уже довольно часто видим (и чем позже, тем чаще) как многие клетки-потомки растущих больших лимфоцитов приобретают соответствующий вид. Однако в особо больших количествах малые лимфоциты возникают в тимусе. Об этом органе я также в последующем должен сообщить. Знание гистогенеза тимуса очень важно для единого восприятия роли лимфоцитов в организме.

Вначале тимус является чисто эпителиальным органом. Затем, уже очень рано в его мезенхимном окружении и других областях организма вновь появляются большие лимфоциты, отчасти – бледные блуждающие клетки с мелкими ядрами. Все эти амебоидные клетки теперь перемещаются в эпителиальную закладку и здесь в кратчайший срок превращаются в типичные большие лимфоциты. Таким образом, вначале происходит, собственно, то же самое, что и в печени: первые лимфоциты тимуса, с точки зрения морфолога, несомненно, являются теми же клетками, что и первые гранулоцитообразующие лимфоциты в печени. Лишь условия существования для этих клеток, очевидно, являются совсем другими, поскольку лимфоциты в тимусе, хотя они и разрастаются исключительно интенсивно, никогда не производят эритробластов и лишь очень малое количество гранулоцитов, но обычно - только подобные себе клетки. Они вскоре инфильтрируют весь орган, становясь при разрастании

все мельче и мельче, и, наконец, мы видим неисчислимое множество типичных малых лимфоцитов, которые вымываются в кровь.

Что касается лимфатических узлов, то при возникновении первых из них наблюдается превращение мелких, тесно прилегающих друг к другу недифференцированных мезенхимных клеток в малые амебоидные блуждающие клетки. Здесь также сначала отмечается сильный полиморфизм этих блуждающих клеток; вскоре могут возникать отдельные большие лимфоциты, однако, большей частью вначале появляются совсем небольшие, хотя и амебоидные элементы со светлыми ядрами и скудной протоплазмой. Они разрастаются, при этом частично превращаются в типичные малые лимфоциты с темными ядрами и попадают в лимфатические щели. С другой стороны, видно, что иногда они превращаются и в большие, даже гигантские лимфоциты, которые, как и в тимусе, могут опять производить малые лимфоциты. Таким образом, можно с уверенностью подчеркнуть, что у эмбриона для продукции типичных малых лимфоцитов совсем не обязательно необходимы большие лимфоциты.

Таким образом, исследование фетального кроветворения учит нас, что нельзя различать миелобласты от лимфобластов. Существует единое семейство клеток – повсеместно встречающиеся, недифференцированные, полиморфные, блуждающие мезенхимные клетки, которые, в зависимости от разнообразия условий их обитания в организме эмбриона, выглядят по-разному и могут производить различные клетки-продукты дифференцировки. Чисто гистологически у эмбриона нельзя также отличить лимфобласты от миелобластов.

Рассматривая кроветворение с интересующей нас теперь позиции во взрослом организме, следует, прежде всего, решить два вопроса, которые относятся к клеткам-агранулоцитам. Первый вопрос касается меняющихся взаимоотношений между большими и малыми лимфоцитами. Оба эти понятия были предложены на основе исследований, которые проводились во взрослом организме. Общепринятое представление состоит в том, что малые лимфоциты возникают во взрослом организме фактически путем разрастания более крупных клеток в герминальных центрах, но сами по себе они не способны размножаться далее, превращаясь в большие лимфоциты.

Теперь же, на основании собственных исследований, я думаю занять другую позицию. На самом деле, малые лимфоциты возникают во взрослом организме большей частью путем бурного размножения крупных клеток. Непосредственно после их возникновения, они в течение некоторого времени действительно не способны к размножению. Вероятно, это состояние зависит от особого ядерно-плазматического отношения, связанного с интенсивным предыдущим разрастанием. Однако я считаю с полной уверенностью, что эти зрелые малые лимфоциты в дальнейшем способны к развитию. Они попадают в кровь и циркулируют, а когда встречают подходящие условия, то повторно, в качестве полноценных недифференцированных мезенхимных клеток могут становиться исходным пунктом для разнообразных процессов развития; они, скорее всего, могут, пусть даже путем гипертрофии, вновь трансформироваться в большие лимфоциты, способные к делению. Смысл столь странного явления, состоящего в том, что лимфоциты во взрослом организме большей частью должны проходить стадию маленькой, неспособной к делению в течение определенного период клетки, состоит, как я думаю, в том, что клетки в этом состоянии особенно легко поступают в крово- и лимфоток, а потому могут оказаться повсеместно, во всех органах и тканях. Эта мысль недавно была высказана также Weidenreich.

Малые и большие лимфоциты являются, таким образом, преходящими состояниями в жизни одного и того же семейства клеток – лимфоцитов в наиболее широком смысле слова.

Второй вопрос касается различия между особыми лимфоцитами и миелобластами во взрослом организме. Если это различие в эмбрионе (как мы видели) не имеет обоснования, то исходя из этого, нельзя априорно заключить о невозможности их во взрослом организме. Целый ряд авторов во главе со Schridde также утверждает, что агранулоциты в лимфоидной ткани (с одной стороны) и миелоидной ткани (с другой) являются не одними и теми же большими лимфоцитами, а двумя различными типами клеток, лимфоцитами и миелобластами.

Относительно родовой идентичности двух семейств клеток необходимо, конечно, различать, во-первых, гистологические признаки и, во-вторых – физиологические свойства, в особенности, проспективные потенции к развитию.

Что касается гистологических характеристик обоих семейств клеток, то я дал указания г-ну С.Чащину из моей лаборатории проверить гистологические различия, приведенные Schridde.

Насколько можно судить, исходя из полученных до сих пор результатов, уже у новорожденных животных в большинстве случаев можно отметить соответствующие

различия, которые, однако, мало выражены. Лимфоциты обладают, в целом, более узкой, гомогенной каймой протоплазмы, тогда как нуклеолы в ядре крупнее и, как правило, ярко окрашены. Так называемые миелобласты в большинстве случаев, хотя и не всегда, имеют более широкий цитоплазматический ободок с более рыхлой ретикулярной структурой; его базофилия варьирует в широких пределах. Ядро содержит нуклеолы, которые, однако, мельче и не окрашиваются так отчетливо. В целом, миелобласты выглядят намного более полиморфными, нежели лимфобласты, и различия среди самих миелобластов часто более выражены, чем между миелобластами и лимфобластами.

Следует особо обратить внимание на окраску по Altmann-Schridde, которая описана Schridde, как важнейшее средство различения, причем оказалось, что большие клетки, не содержащие гранул при окраске азур-эозином в аденоидной ткани и костном мозге, т.е. лимфобласты и миелобласты по Schridde, в обоих случаях также содержат гранулы, но могут быть как малозернистыми, так и агранулярными; они большей частью содержат лишь немного зерен. Это тоже противоречит Schridde, согласно которому, лимфобласты всегда должны содержать гранулы, а миелобласты, наоборот, их иметь не должны никогда. Напротив, малые и средние лимфоциты содержат всегда многочисленные очень четкие зерна. Наряду с этим окрашиваются также специфические зернышки и эозинофильные гранулы. В целом этот метод дает совершенно такие же картины, как и известные ранее по Altmann, причем он представляется гораздо менее пригодным для изучения клеток крови. Различные детали окраски, на которые ссылается Schridde, не следует серьезно принимать во внимание при различении определенных семейств клеток. Само собой разумеется, что все эти картины зернистости не могут иметь никакого особого значения, поскольку гранулы в одной и той же клетке без сомнения могут возникать заново и опять исчезать в зависимости от ее функционального состояния, даже если они существуют прижизненно.

Следовательно, если налицо определенные нестабильные и с трудом выявляемые гистологические различия, то, с другой стороны, можно предполагать, что клетки лимфатических узлов и костного мозга наверняка находятся в совсем разных условиях среды, и при этом гистологические различия можно было бы удовлетворительно объяснить только этим. Мы же видим, кроме того, что лимфоциты уже после первых эмбриональных стадий отличаются крайней степенью полиморфизма, хотя, несмотря на это, выглядят они совершенно равноценными. Одни лишь гистологические различия не дают нам возможности четкого различения лимфобластов и миелобластов. Такое различение было бы возможным лишь тогда, когда удалось бы доказать, что одни клетки никогда не могут переходить в другие, и что клетки-продукты дифференцировки являются совсем различными для обоих видов при всех возможных условиях.

Мы хотели бы теперь подробнее рассмотреть физиологические или, скорее, продуктивные цитогенетические свойства наших клеток. Если лимфоциты аденоидной ткани и лимфоциты костного мозга являются равноценными клетками, а различные (в норме) продукты дифференцировки можно было бы установить только на основе различных условий существования, то следовало бы попробовать искусственно создать такие условия для лимфоцитов аденоидной ткани, т.е. для предполагаемых лимфобластов, чтобы они смогли дифференцироваться в гранулоциты и эритробласты. Известно однако, что при различных ситуациях в аденоидной ткани может наступать миелоидная трансформация. В целом, теперь также возможно доказать, что последние при этом исходят из аутохтонных элементов. Спрашивается только, какие клетки при этом рассматриваются? Известно, что это не клетки герминальных центров, которые превращаются в миелоциты и эритробласты, но это происходит с клетками, которые расположены в трабекулах лимфатических узлов и красной пульпе селезенки. Как раз теперь дуалисты усматривают в этом доказательство верности их воззрений; по их взглядам, это должны быть особые, предсуществующие миелобласты, совершенно отличные от лимфобластов, которые при этом превращаются в миелоидные элементы или в клетки сосудистой стенки. Другие исследователи опять-таки допускают, что при этом исходным пунктом трансформации являются особые адвентициальные недифференцированные мезенхимные клетки.

В моей лаборатории я дал указание г-же Бабкиной провести специальные опыты на животных, чтобы ближе подойти к решению этого вопроса. В селезенке очень легко удалось вызвать отчасти миелоидное превращение, а именно, образование миелоцитов и миелокариоцитов; для этого достаточно ввести асептическое чужеродное тело в ткань селезенки (в его окружении скоро обнаруживаются многочисленные миелоциты и мегакариоциты). Напротив, в лимфатических узлах пока не удалось вызвать миелоидного превращения этим или другими методами. В селезенке мальпигиевы тельца также остаются неизмененными: миелоциты всегда возникают только в красной пульпе или в венозных синусах.

Эти опыты на первый взгляд указывают также на различия миелобластов и лимфобластов. Тем не менее, я не считаю, что именно такие предварительные результаты могли бы это означать. Мы должны подумать о том, что в аденоидной ткани, в отличие от

остальных областей организма, должны господствовать совершенно особые условия, которые, вероятно, пригодны для гомопластического размножения недифференцированных мезенхимных клеток (лимфоцитов). В этих зонах «брожения» обычно полностью отсутствуют предпосылки для миелоидного превращения лимфоцитов. Оба этих варианта условий, которые нужны, с одной стороны, для гомопластического роста в неизмененном недифференцированном состоянии, а с другой – для гетеропластического развития в миелоидные элементы, нельзя, очевидно, объединить друг с другом во взрослом организме. Поэтому и в искусственных условиях не удается заставить клетки герминальных центров и молодые малые лимфоциты на месте их образования переходить непосредственно в гранулоциты и эритробласты. Там же, где начинается миелоидная трансформация, напротив, прекращается гомопластическое разрастание, и зародышевые центры исчезают.

Вероятно, молодость подавляющего большинства лимфоцитов аденоидной ткани сама по себе является препятствием для миелоидного превращения. Для этих клеток, возможно, должно пройти определенное время, пока они станут способными к миелоидной дифференцировке, и, кроме того, они для этого должны попасть в особые подходящие условия существования. Можно предположить, что, например, циркуляция в кровотоке лимфоцитов, происходящих из аденоидной ткани, особенно благоприятствует миелоидному превращению.

Если все это представляет собой косвенные, вероятно, сомнительные указания на равноценность лимфоцитов лимфоидных и миелоидных тканей в отношении их дальнейшей потенции к развитию во взрослом организме, то, по моему мнению, существует и еще одно прямое, пока еще предварительное, доказательство, исходящее от разных авторов, описывавших гетеротопное образование миелоидных тканей, на которое слишком мало обращали внимания.

В свое время я изучал гистогенез миелоидных тканей, который развивается в почках кролика при перевязке их главных сосудов. Этот объект особенно выгоден в том смысле, что в скудной строме почек, наверное, отсутствуют лимфоидные элементы. Выяснилось, что при этом все костномозговые элементы, гранулоциты, мегакариоциты и эритробласты возникают из лимфоцитов циркулирующей крови, т.е. – из клеток, которые, как доказано, происходят из аденоидной ткани с ее зародышевыми центрами. Малые лимфоциты крови при этом превращаются в большие лимфоциты и поступают в ткань в виде малых или уже крупных клеток. Еще внутри сосудов, или же после эмиграции из них, они далее формируют миелоциты (при накоплении гранул в протоплазме), или эритробласты (посредством выработки гемоглобина в эритробластах). Собственно миелобласты в нормальной крови, видимо, не присутствуют, хотя K.Ziegler считает большие мононуклеарные клетки в качестве таких длительно недифференцированных и способных к развитию клеток. Но таковые, согласно новейшим данным, также возникают из обычных лимфоцитов.

Я считаю допустимым, что при гетеротопическом возникновении миелоидных элементов у человека, это может, вероятно, происходить благодаря имеющимся повсюду лимфоцитам циркулирующей крови или совершенно равноценным лимфоцитам соединительной и аденоидной тканей, но не за счет латентных миелобластов или предполагаемых размножающихся адвентициальных клеток, или же клеток сосудистой стенки.

В целом, наконец, я прихожу к заключению о том, что и во взрослом организме нет основания признавать существование двух резко различающихся родов клеток, миелобластов и лимфобластов. В организме млекопитающих существует один вид клеток, лимфоциты в наиболее широком смысле слова, которые, в зависимости от локализации и условий существования выглядят по-разному и могут формировать различные продукты дифференцировки. Лимфоциты вездесущи, они повсюду равноценны и не могут быть различимы с позиций гистогенеза или гематогенеза. В аденоидной ткани при гомопластическом разрастании постоянно продуцируются только лимфоциты. Возникающая при этом легко транспортируемая клеточная форма - малый лимфоцит - циркулирует в крово- и лимфотоке по всему организму и, после определенного периода инактивации, снова приобретает полную способность к развитию.

Оригинальная публикация в: Folia Haematologica 8.1909, 125-134. Перевод на русский язык для журнала «Клеточная терапия и трансплантация» том 1, номер 3, 2009, подготовили Чухловин А.Б., Неворотин А.И.
Несмотря на то, что делается все возможное для точного перевода материала этих статей на русский язык, мы не гарантируем и не предполагаем абсолютной точности переводов.
Этот перевод предоставлен по следующей лицензии: Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 3.0 Unported, http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/