

**К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
АЛЕКСАНДРА ЯКОВЛЕВИЧА ФРИДЕНШТЕЙНА,
ВЫДАЮЩЕГОСЯ СОВЕТСКОГО И РОССИЙСКОГО УЧЁНОГО,
ГИСТОЛОГА, ГЕМАТОЛОГА, ИММУНОЛОГА,
ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА АМН СССР И РАМН**

© 2024 А.В. Пронин¹, А.И. Куралесова¹, Ю.Ф. Горская¹, А.Г. Грошева¹,
Ю.В. Герасимов¹, Е.Н. Генкина¹, А.И. Зорина², В.Л. Зорин²

¹ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, 123098 Москва, Россия

²ПАО «Артген биотех», 119333 Москва, Россия; электронная почта zorin@hsci.ru

Александр Яковлевич Фриденштейн – выдающийся советский и российский учёный, имя которого как открывателя мультипотентных мезенхимальных стволовых стромальных клеток (МСК), создателя концепции кроветворного и лимфоидного микроокружения органов гемо- и лимфопоэза широко известно в отечественном и мировом научном сообществе.

Будущий учёный родился в Киеве в 1924 году. По окончании школы он поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова в Ленинграде (Санкт-Петербурге), но в 1945 г. по состоянию здоровья был демобилизован из академии и вернулся в Москву, где был зачислен в Московский медицинский институт МЗ РСФСР. Студентом он принимал активное участие в работе кафедры гистологии по теме «Регенерация кожи и костей у амфибий». По окончании учёбы поступил в аспирантуру при кафедре гистологии, продолжая под руководством известных ученых-гистологов А.В. Румянцева и А.Н. Студицкого исследование физиологической и репаративной регенерации кожи и костей у земноводных. В 1950 году А.Я. Фриденштейн успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гистогенез висцерального скелета высших позвоночных». Профессор А.Н. Студицкий «горячо рекомендовал его как хорошо подготовленного, талантливого, молодого учёного, который может принести пользу в любом научно-исследовательском институте».

Дальнейшая научная деятельность Александра Яковлевича была связана с НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, где он начинал в должности младшего научного сотрудника в отделе специфической профилактики и терапии туберкулёза, руководимом проф. А.И. Тогуновой. А затем в 1955 году он перешёл в отдел радиационной микробиологии под руководством академика В.Л. Троицкого, основоположника отечественной радиационной микробиологии и иммунологии. Отдел был

создан в связи с развитием использования мирного атома и проведением испытаний ядерного оружия. Эти факторы определили направления исследований: фагоцитоз, естественный иммунитет у облученных животных. В центре научных интересов А.Я. Фриденштейна было изучение новообразованной костной ткани, индуцированной факторами, вырабатываемыми переходным эпителием мочевого пузыря. Результатом исследования этой темы стала докторская диссертация «Гистогенетический анализ внескелетного остеогенеза» (по специальности «гистология»), которую он защитил в 1960 г.; ему была присуждена степень доктора биологических наук.

В 1963 г. в отделе была создана лаборатория иммуноморфологии, которой А.Я. Фриденштейн руководил 25 лет. В том же году Александр Яковлевич впервые начал и потом продолжал в течение 30 лет преподавать иммуноморфологию студентам кафедры гистологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Большая эрудиция, нестандартный ум, оригинальность мышления, использование в лекциях новейших материалов по иммунологии привлекали в аудиторию и студентов других кафедр, и преподавателей. А.Я. Фриденштейн пользовался у студентов огромной популярностью, его авторитет как учёного был непоколебимым. Количество желающих работать у него было столь велико, что в результате 70–75% сотрудников его лаборатории составили выпускники кафедры гистологии.

Замечательно точно описал атмосферу, царившую в лаборатории, Давид Георгиевич Иоселиани, известнейший учёный, профессор, академик РАН, начинавший свою научную деятельность аспирантом в лаборатории Фриденштейна: «Возглавляемый им коллектив жил на одном дыхании: бесконечные разнообразные эксперименты, обсуждение полученных данных, споры. И всё это в демократичной, интеллигентной атмосфере...

Беседы с учителем происходили довольно редко, но этого было достаточно, чтобы надолго зарядиться новыми мыслями, идеями. При своей демократичности и мягкости Александр Яковлевич был строгим и требовательным. И чрезвычайно скромным. Не чины и должности, а только сама Наука, радость поиска, всегда была для него главной».

Фриденштейн был одним из организаторов и активным участником Клуба иммунологов, созданного директором Института НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи академиком О.В. Барояном. Этот Клуб стал кузницей будущих директоров институтов и заведующих лабораториями. Не пропускал он и дискуссионные семинары И.М. Гельфанда, одного из крупнейших математиков XX века, на которые приглашали не только математиков, но и ведущих биологов, врачей. Но любимым детищем А.Я. Фриденштейна оставалась лаборатория иммуноморфологии. Им была создана серьезная научная школа, подготовлены 22 кандидата и 10 докторов наук, были опубликованы в соавторстве 212 статей и 6 монографий, одна из которых написана совместно с известным гематологом проф. И.Л. Чертковым – «Кроветворное микроокружение». Эта книга остаётся настольной для биологов и врачей. Увлечение работами выдающихся ученых И.И. Мечникова, А.А. Максимова, создавших на грани XIX–XX вв. новое научное направление – иммуноморфологию, определило круг исследований Александра Яковлевича: изучение гистогенетических отношений между кроветворными и лимфоидными клетками и стромой органов гемо- и лимфопоэза. Основным методом работы на первом этапе была гетеротопная трансплантация костного мозга, фрагменты которого, помещенные под капсулу почки, формировали кость с костным мозгом. Впервые было установлено, что формирование кроветворного органа на месте трансплантации фрагмента костного мозга обеспечивается приживлением стромальных костномозговых клеток, а именно популяцией клеток, которые способны дифференцироваться, образуя костную, хрящевую, фиброзную, жировую ткани. Методом повторных трансплантаций костного мозга с использованием межлинейных гибридов был проведен дискриминантный анализ принадлежности стромальной ткани [1, 2]. Эти пионерские работы А.Я. Фриденштейна, А.И. Куралесовой, позже и К.В. Петракова показали, что стромальные клетки способны к длительному самоподдержанию и являются самостоятельной, независимой от кроветворной, линией клеток. В костном мозге радиационных химер остеогенная ткань принадлежит реципиенту, а кроветворная ткань – донору, тогда как в гетеротопных трансплантатах фрагментов костного мозга остеогенная ткань имеет донорское происхождение, а кроветворные посте-

пенно замещаются реципиентскими [3, 4]. Выводы о независимости стромальных клеток от кроветворных были получены при использовании толерантных животных [5]. К аналогичному выводу о независимости стромальных клеток от лимфоидных элементов пришёл М.С. Дидух при применении антилинейных сывороток в ходе трансплантации лимфатических узлов и тимуса [6]. На втором этапе исследования были проведены на модели *in vitro*. Учеником А.Я. Фриденштейна Рубеном Карповичем Чайлахяном были разработаны методы визуализации стромальных клеток костного мозга, получения *in vitro* клонов стромальных клеток костного мозга и моноклональных диплоидных штаммов костного мозга. Все эти методы получили безоговорочное международное признание и активно востребованы сегодня [7, 8]. Последователи А.Я. Фриденштейна Р.К. Чайлахян, А.А. Иванов-Смоленский, Н.В. Лациник, Ю.В. Герасимов, А.И. Куралесова с помощью цейтраферной съёмки, хромосомных меток (половых хромосом или хромосом T₆T₆) и по данным типирования по изоантигенам доказали, что дискретные колонии фибробластов, образующиеся *in vitro*, являются клонами [9–11]. Трансплантации *in vivo* штаммов фибробластов в желатиновых губках под капсулу почки приводят к образованию исходного органа. Именно эти клетки ответственны за создание специфического микроокружения. Они способны формировать 4 типа тканей: костную, хрящевую, ретикулярную, жировую. С помощью методов Р.К. Чайлахяна учёные лаборатории А.Я. Фриденштейна исследовали пролиферативные и дифференцировочные потенции МСК, их количественное содержание в органах и тканях организма, в крови в норме, при патологии и облучении, взаимодействии с антигенами, с кроветворными и лимфоидными клетками, при кюретаже и при трансплантации диссоциированных клеток костного мозга [12–14]. Способность клеток к самоподдержанию в течение 40 пассажей при сохранении диплоидности позволили перейти к применению МСК в клинике [15]. Костный мозг, извлеченный у пациента, культивировали *in vitro* 1,5–2 месяца и помещали на носители в место травмы. В течение 2 месяцев вновь образованная кость заполняла всю полость, обеспечивая полную социализацию пациента. Переход А.Я. Фриденштейна и его достойного преемника Р.К. Чайлахяна, унаследовавшего его лабораторию, к внедрению стволовых стромальных клеток в практику здравоохранения стал апофеозом их научной и врачебной деятельности.

Александр Яковлевич плодотворно сотрудничал и с зарубежными коллегами. Так, по результатам его совместной работы с М. Owen (Оксфорд, Англия) были опубликованы статьи по дифференцировке и маркерам остеогенных клеток,

с лабораторией P. Robby (Бетесда, США) – статьи о влиянии ростовых факторов на эффективность клонирования МСК костного мозга [16].

Методы, разработанные А.Я. Фриденштейном и его учениками, актуальны по сей день и востребованы как в научных исследованиях, так и

в клинической практике. Они дали возможность откликнуться на новые веяния в терапии: например, использование экзосом, обладающих значительными терапевтическими возможностями.

Имя великого учёного А.Я. Фриденштейна навсегда останется в истории мировой науки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fridenstein, A. J., Petrakova, K. V., Kuralesova, A. I., and Frolova, G. P. (1968) Precursor cells for osteogenic and hemopoietic tissue. Analysis of heterotopic transplants of bone marrow, *Transplantation*, **6**, 230-247, <https://doi.org/10.1097/00007890-196803000-00009>.
2. Фриденштейн А. Я., Петракова К. В., Куралесова А. И., Фролова Г. П. (1968) Клетки-предшественники для остеогенной и кроветворной тканей. Анализ гетеротопных трансплантатов костного мозга, *Цитология*, **10**, 557-567.
3. Fridenstein, A. J., Kuralesova A. I. (1971) Osteogenic precursor cells of bone marrow in radiation chimeras, *Transplantation*, **12**, 99-108.
4. Фриденштейн А. Я., Куралесова А. И. (1971) Остеогенные клетки-предшественники костного мозга радиохимер. Анализ методом гетеротопной трансплантации, *Онтогенез*, **2**, 455-465.
5. Куралесова А. И. (1970) Гетеротопные трансплантаты костного мозга толерантных животных, *Бюлл. Экспер. Биол. Мед.*, **7**, 97-100.
6. Дидух М. С., Фриденштейн А. Я. (1970) К вопросу о гистогенетических отношениях между лимфоцитами и ретикулярными клетками при трансплантации лимфатических узлов, *Цитология*, **12**, 901-912.
7. Чайлахян Р. К., Лалыкина К. С. (1969) Спонтанная и индуцированная дифференцировка костной ткани в популяции фибробластоподобных клеток, полученных из длительных монослойных культур костного мозга и селезенки, *ДАН СССР*, **187**, 473-479.
8. Фриденштейн А. Я., Чайлахян Р. К., Лалыкина К. С. (1970) О фибробластоподобных клетках в культурах кроветворной ткани морских свинок, *Цитология*, **12**, 1147-1155.
9. Иванов-Смоленский А. А., Грошева А. Г. (1978) Гетерологические антисыворотки к стромальным механоцитам костного мозга, *Бюл. Экспер. Биол. Мед.*, **4**, 451-454.
10. Иванов-Смоленский А. А., Горская Ю. Ф., Куралесова А. И., Лациник Н. В. (1976) Происхождение стромальных механоцитов в культурах костного мозга, *Бюл. Экспер. Биол. Мед.*, **10**, 1270-1271.
11. Иванов-Смоленский А. А., Чайлахян Р. К., Герасимов Ю. В., Куралесова А. И., Лациник Н. В. Горская Ю. Ф. (1978) Происхождение стромальных механоцитов костного мозга по данным их типирования по изоантигенам и хромосомным маркерам, *Онтогенез*, **9**, 245-252.
12. Кулагина Н. Н., Сидоренко А. В., Фриденштейн А. Я. (1978) Влияние стромальных механоцитов на антителообразующие клетки, *Цитология*, **20**, 808-814.
13. Кузьменко Г. Н., Панасюк А. Ф., Фриденштейн А. Я., Кулагина Н. Н. (1972) Радиочувствительность клеток костного мозга, образующих колонии фибробластов в монослойных культурах, *Бюл. Экспер. Биол. Мед.*, **10**, 94-97.
14. Фриденштейн А. Я., Лациник Н. В., Куралесова А. И., Чайлахян Р. К., Горская Ю. Ф. (1983) Итоги науки и техники, *Иммунология*, **12**, 5-28.
15. Осепян И. А., Чайлахян Р. К., Гарибян Э. С., Айвазян В. П. (1987) Лечение несросшихся переломов, ложных суставов и дефектов длинных костей трансплантацией аутологичных костномозговых фибробластов, выращенных *in vitro*, *Ортопед. Травмотол. Протезир.*, **9**, 59-61.
16. Owen, M. E., and Friedenstien, A. J. (1988) Stromal stem cells, marrow derived osteogenic precursors, *Ciba Found. Symp.*, **136**, 42-60, <https://doi.org/10.1002/9780470513637.ch4>.