

ИСТОРИЯ

Жизнь в науке

Памяти Ученого и Учителя Александра Яковлевича Фриденштейна посвящается

*Р.К. Чайлахян, Н.В. Лациник, Ю.В. Герасимов, А.И. Куралесова, Ю.Ф. Горская
ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН*

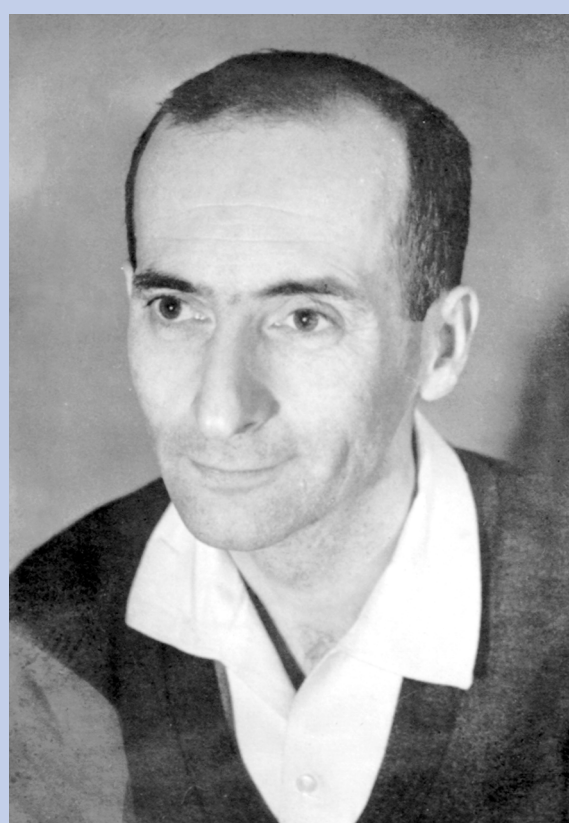
*R.K. Chailachjan, N.V. Lacinik, Yu.V. Gerasimov, A.I. Kuralesova, Yu.F. Gorskaya
Live in Science*

*Devoted to Investigator and Guru Alexander Yakovlevich Friedenstein
N.F. Gamaleya State Research institute of epidemiology and microbiology RF Academy of Medical Sciences*

Александр Яковлевич Фриденштейн родился 24 июня 1924 г. в Киеве. Мама Раиса Григорьевна – была преподавателем иностранных языков, а отец – Яков Борисович был юристом. В 1928 г. семья переехала в Москву, где в 1941 г. Александр Яковлевич окончил школу и в том же году поступил в Военно-медицинскую академию. В 1945 г. он был демобилизован по состоянию здоровья и зачислен в Московский медицинский институт МЗ РСФСР, который окончил в 1946 г. Еще будучи студентом, Александр Яковлевич участвовал в работе кафедры гистологии, где им были выполнены небольшие исследования по регенерации кожи и костей у амфибий. По окончании института он был оставлен в аспирантуре при кафедре гистологии у известного гистолога – профессора Алексея Всеволодовича Румянцева, под непосредственным руководством которого была выполнена работа по культивированию *in vitro* переходного эпителия лягушки.

После смерти А.В. Румянцева его руководителем в аспирантуре стал профессор А.Н. Студитский, предложивший тему диссертационной работы о способах развития костной ткани висцерального скелета.

В 1950 г. исследования были оформлены в виде кандидатской диссертации «Гистогенез висцерального скелета высших позвоночных» [1]. Представляя работу своего ученика, А.Н. Студитский писал в характеристике: «Горячо рекомендую А.Я. Фриденштейна, как хорошо подготовленного талантливого молодого ученого, который может принести пользу в любом научно-исследовательском институте или



Александр Яковлевич Фриденштейн

на кафедре». По окончании аспирантуры в том же году Александр Яковлевич был зачислен младшим научным сотрудником в отдел специфической профилактики и терапии туберкулеза (зав. – проф. А.И. Тогунова) Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР. В этот период под руководством А.И. Тогуновой он выполнил комплексные морфологические и микробиологические исследования изменений, наблюдаемых у экспериментальных животных с момента вакцинации и до 1,5 лет при различных методах прививки вакцины БЦЖ.

В 1955 г. Александр Яковлевич Фриденштейн перешел на работу в отдел радиационной микробиологии руководимый академиком В.Л. Троицким. В 1956–1959 гг. Александр Яковлевич изучал фагоцитарные процессы в аппендиксе кроликов в норме и в условиях лучевой болезни, а также клеточные механизмы нарушения естественного иммунитета у облученных животных. Организация отдела и актуальность проблематики была определена событиями того

времени: последствиями испытания ядерного оружия и интенсивного освоения мирного атома. Исследовательский интерес к аппендиксу кролика связан с тем, что он является аналогом фабрициевой сумки птиц, т.е. первичным органом иммунитета и при этом в нем постоянно персистирует большое количество бактерий. Эта работа была продолжена в лаборатории в 60-х годах с использованием гнотобионтов и чистых штаммов бифидобактерий, выделенных из аппендикса нормальных кроликов.

Еще работая под руководством А.И. Тогуновой, Александр Яковлевич во вне рабочее время, по вечерам продолжал исследования, начатые в студенческие годы. Он изучал костную ткань, образующуюся под воздействием индукционной активности переходного эпителия мочевого пузыря.

С 1960 г. Александр Яковлевич участвовал в исследованиях способов стимуляции кроветворной ткани в облученном организме. После того, как в 1960–1962 гг. удалось показать, что переходный эпителий индуцирует в облученном организме образование кроветворного органа, состоящего из костной и кроветворной тканей, и, что индукция происходит под влиянием вещества гуморальной природы – продукта переходного эпителия. Установление этого факта положило начало длительному периоду в работе Александра Яковлевича по выделению этого вещества. К сожалению, ему не удалось завершить эту работу, которая была выполнена зарубежными учеными на той же модели по прошествии 40 лет. A. Redd, I. Bab et al. открыли семейство активных цитокинов – остеогенных факторов роста, индукторов формирования костной ткани. В настоящее время клонированы многие гены этого семейства, показано их сходство с фактором некроза опухолей, выяснена также их физиологическая роль в остеогенезе [2–5]. В 1960 г. А.Я. Фриденштейн успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Гистогенетический анализ внескелетного остеогенеза» [6, 7] и ему было присуждено звание доктора биологических наук по специальности «гистология».

В 1963 г. Александром Яковлевичем Фриденштейном была организована лаборатория иммуноморфологии, которую он возглавлял более 25 лет. В 1967 г. ему было присвоено звание профессора, а в 1987 г. А.Я. Фриденштейн был избран членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР.

Начиная с 1963 г., более 30 лет Александр Яковлевич читал курс лекций по иммуноморфологии на кафедре цитологии и гистологии Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Его лекции всегда проходили в аудитории, неизменно переполненной студентами и сотрудниками университета, а также других ВУЗов и институтов.

60-е годы XX века были не только плодотворными в его научной и педагогической работе, но и богаты событиями в личной жизни. Александр Яковлевич женился на студентке биологического факультета МГУ Елене Александровне Лурия – дочери всемирно известного нейропсихолога академика Александра Романовича Лурия и известного специалиста в области цитологии и культивирования клеток Ланы Пименовны Липчиной. Позже Е.А. Лурия стала сотрудником лаборатории, ведущим специалистом в области остеогенеза и органного культивирования костного мозга [8–10].

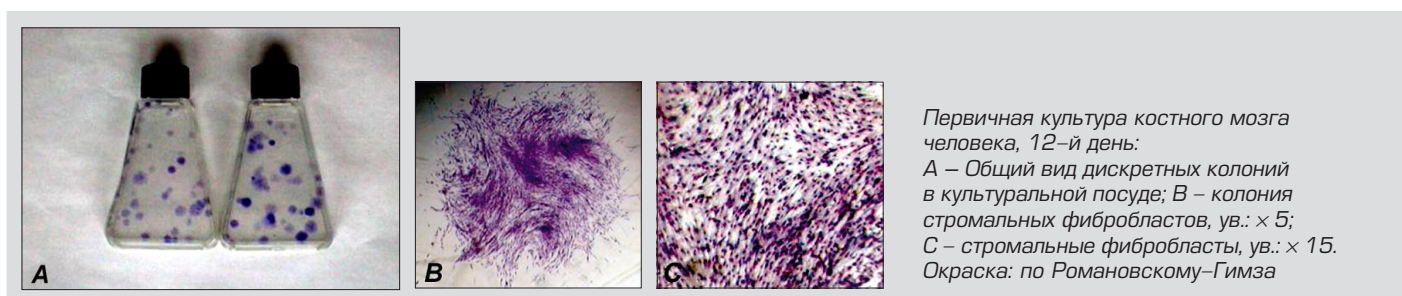
Являясь крупным специалистом в области иммунологии А.Я. Фриденштейн принимал активное участие в создании и работе «Клуба иммунологов», организованного в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи академиком О.В. Барояном. Молодые и энергичные интеллектуалы, уже тогда возглавлявшие группы и лаборатории, работавшие на современном уровне, горячо обсуждали и анализировали собственные экспериментальные материалы, зарубежные данные, определяли векторы развития иммунологии. В когорту будущих корифеев и руководителей иммунологической науки входили: Г.И. Абелев, А.Я. Фриденштейн, А.Е. Гурвич, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.Я. Кульберг, Б.Д. Брондз, Л.Н. Фонталин, М.А. Туманян, В.Г. Нестеренко, О.В. Чахава, В.А. Козлов, А.М. Михайлова, А.Ф. Чередеев, И.Н. Головистиков, Л.В. Ковальчук и др. Их научная деятельность способствовала созданию в Институте Отдела радиационной иммунологии под руководством профессора М.А. Туманян и Института иммунологии МЗ СССР под руководством академика Р.В. Петрова.

Нельзя переоценить вклад А.Я. Фриденштейна – уникального ученого и исследователя – в воспитание специалистов в различных областях биологии и медицины. Все кто слушал его лекции, доклады на заседаниях научных обществ, конференциях, симпозиумах и дискутировал с Александром Яковлевичем чувствовали его острый и неординарный ум, оригинальность мышления, широкую образованность, умение оценить и понять суть вопроса. Эти качества унаследовал и его сын Л.А. Радзиховский, окончивший математическую школу академика А.Н. Колмогорова, факультет психологии МГУ и ставший известным политологом.

Впервые остеогенные потенции костного мозга были выявлены в XIX веке. Дальнейшее развитие этого направления исследований связано с работами А.Я. Фриденштейна и сотрудников его лаборатории, начатых в 60-х годах XX века. Ими было показано, что фрагменты костного мозга, помещенные *in vivo* в закрытой (диффузионные камеры), или в открытой системах, формировали кость или костномозговой орган [11–13]. Было впервые установлено, что формирование кроветворного органа на месте трансплантации фрагмента костного мозга обеспечивается приживлением стромальных костномозговых клеток, а именно популяций клеток, которые способны дифференцироваться, образуя костную, хрящевую, фиброзную, а также жировую ткани. Методом повторных трансплантаций костного мозга с использованием межлинейных гибридов был проведен дискриментный анализ принадлежности стромальной ткани. В этих пионерских работах А.Я. Фриденштейн и его сотрудники показали, что стромальные клетки способны к длительному самоподдерживанию и являются самостоятельной, независимой от кроветворной, линией клеток, т.е. в костном мозге радиационных химер остеогенная ткань принадлежит реципиенту, а кроветворная – донору, тогда как в гетеротопных трансплантатах фрагментов костного мозга остеогенная ткань имеет донорское происхождение, а кроветворные клетки постепенно замещаются реципиентскими [12, 14–18].

В этот период у Александра Яковлевича формируется особый интерес к работам А.А. Максимова, выполненным в начале XX века, – крупнейшего в мире гистолога, только на основании морфологических признаков и метода культивирования вне организма создавшего понятие о стволовых клетках кроветворной ткани. Анализируя эти работы в статьях, докладах и лекциях, сопоставляя их с результатами, полученными к тому времени на моделях селезеночных и агаровых колоний, Александр Яковлевич сформировал у своих современников интерес к кругу этих работ и проблем, поднятых в них, а понятие «стволовые клетки» широко вошло в научную терминологию [19–21]. Именно проблемам стволовых клеток кроветворной ткани были посвящены последующие годы в творческой жизни Александра Яковлевича.

Известно, что стромальные клетки составляют 2–3% клеток костного мозга. При трансплантации клеток кроветворных и лимфоидных органов с низкой плотностью на 12–14-й день в культурах образуются видимые невооруженным глазом дискретные колонии фибробластоподобных клеток. Подобные колонии формируются при культивировании указанных выше тканей всех видов экспериментальных животных и человека, что позволило установить содержание этих клеток в различных органах и тканях организма в норме, при различных патологических состояниях и различных воздействиях на организм – облучение, кровопотеря, травма, введение антигена и т.д. [22–25]. Определяющим для последующих исследований явилось установление клонального происхождения формирующихся колоний. Это означает присутствие среди кроветворных и лимфоидных клеток особой категории клеток – колониеобразующих клеток-предшественников (FCFC) [17, 26, 27]. Концентрация этих клеток не является



Первичная культура костного мозга человека, 12-й день:
 А – Общий вид дискретных колоний в культуральной посуде; В – колония стромальных фибробластов, ув.: $\times 5$;
 С – стромальные фибробласты, ув.: $\times 15$.
 Окраска: по Романовскому-Гимза

видоспецифичной и составляет $1^{-3} \times 10^{-4}$ клеток костного мозга, а в лимфоидных органах их концентрация колеблется от $5^{-10} \times 10^{-5}$ в селезенке и тимусе до 1×10^{-7} в лимфатических узлах [12, 28–30]. Это единственная категория клеток, которая была открыта российскими учеными.

Показано, что во взрослом организме FCFC находятся вне пролиферативного пула, в фазе G_0 и вступают в S-период, спустя 24–72 часа после эксплантации. Стромальные клетки-предшественники обладают высокими адгезивными свойствами: 90% FCFC прикрепляются к дну культурального флакона за первые 30–60 минут после эксплантации. Радиочувствительность этой категории клеток оказалась существенно ниже, чем у стволовых кроветворных клеток. При установлении фибробластной природы клеток образующих колонии *in vitro* было показано, что они синтезируют коллагены I и III типов, фибро- и остеонектин, и на них отсутствуют маркеры эндотелиальных клеток [15]. Гистохимические исследования позволили выявить присутствие кислой и щелочной фосфатаз, отсутствие неспецифической эстеразы. В отличие от макрофагов эти клетки лишены Fc-рецепторов и рецепторов к комплементу [31].

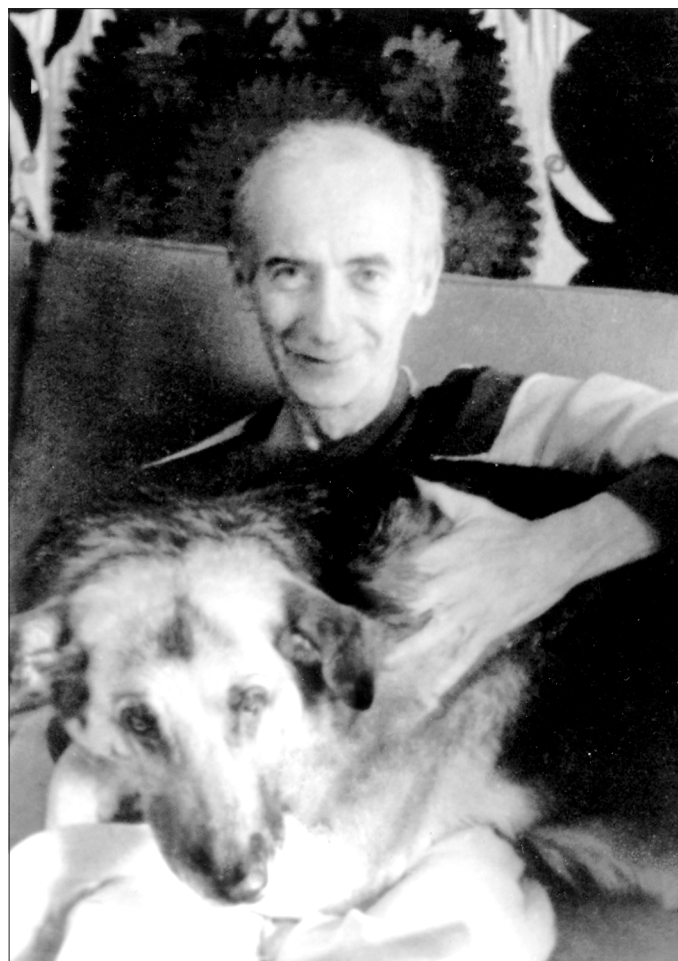
Метод избирательного клонирования костного мозга человека был использован не только во многих гематологических клиниках для изучения состояния стромальной ткани при различных гематологических нарушениях, но и при оказании гематологической помощи пострадавшим во время аварии на Чернобыльской АЭС.

Остеогенный потенциал стромальных клеток, выявленный как при трансплантации в диффузионных камерах, так и в открытой системе, вызвал значительный интерес врачей и исследователей, занимающихся костной патологией. Одним из первых после появления этих работ А.Я. Фриденштейна лабораторию посетил известный травматолог, академик РАМН Г.А. Илизаров – всемирно известный создатель компрессионно-дистракционного метода лечения повреждений костной ткани. Результатами данной встречи явился цикл работ по изучению эффективности клонирования клеток-предшественников на разных этапах регенераторного процесса в костях, выполненных в Институте травматологии г. Кургана. Эффективность клонирования костного мозга была изучена во многих других клиниках, в том числе и зарубежных, при различных патологических состояниях скелетных тканей, а также при некоторых метаболических нарушениях в организме, таких как ахондроплазия, фиброзные дисплазии кости, остеопорозе и др. Оказалось, что определение эффективности клонирования стромальных предшественников (концентрации этих клеток в кроветворной ткани) является надежным прогностическим тестом восстановительных процессов костной ткани и организации гемопоэтического микроокружения.

А.Я. Фриденштейн был первым, кто выявил две категории остеогенных клеток-предшественников: детерминированные (ДОКП) и индуцибельные (ИОКП). Эта гипотеза была высказана Александром Яковлевичем на основании самых

ранних работ, выполненных им в 50-х годах XX века по индукции костной ткани под влиянием переходного эпителия мочевого пузыря. Позднее эта гипотеза нашла свое экспериментальное подтверждение. Вышедшая в 1973 году монография «Индукция костной ткани и остеогенез» содержала наиболее полный и подробный анализ собственных экспериментальных данных о свойствах этих двух популяций: ДОКП – в костном мозге, ИОКП – в мезенхимальной строме внутренних органов и подкожной соединительной ткани [32].

Выше мы отмечали, что выявленная популяция стромальных клеток-предшественников костного мозга обладает остеогенными потенциями. В дальнейшем было показано, что они сохраняют свой остеогенный потенциал при длительном культивировании. Проходя около 50 удвоений численности, эти клетки сохраняли диплоидность, т.е. не подвергались



Профессор А.Я. Фриденштейн с любимой собакой

малигнизации, что подтвердилось при обратной трансплантации их в организм [17, 28].

В серии работ по обратной трансплантации штаммов стромальных фибробластов кроветворных и лимфоидных органов была выявлена роль этих клеток в организации специфического микроокружения, т.е. кроветворного, при трансплантации костномозговых стромальных фибробластов и лимфоидного микроокружения при трансплантации селезеночных [13, 16, 24, 33, 34].

Анализ дифференцировочных потенций моноклональных штаммов стромальных фибробластов костного мозга показал, что при обратной трансплантации в организм потомков одной стромальной клетки–предшественницы способны формировать костную, хрящевую, фиброзную и жировую ткани, а также ретикулярную ткань, пригодную для заселения кроветворными клетками [17, 34, 35].

Полученные данные о пролиферативных и дифференцировочных потенциях впервые выявленной категории стромальных клеток–предшественников позволили сформулировать понятие о **стволовых стромальных клетках** кроветворной и лимфоидной тканей [14, 19, 22, 34].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Фриденштейн А.Я. Гистогенез висцерального скелета высших позвоночных. Дисс. ...канд. мед. наук 1950.
2. Chen Y.C., Bab I., Mansur N. et al. Structure–bioactive of C-terminal pentapeptide of osteogenic growth peptide [OGP [10–14]. J. Pept. Res. 2000; 56(3), 147–56.
3. Fazzi R., Galimberti S., Testi R. et al. Bone and bone marrow interactions: hematological activity of osteoblastic growth peptide [OGP]– derived carboxy–terminal pentapeptide. Action on hematopoietic stem cells. Leuk. Res. 2002; 26(9): 839–48.
4. Hankermeier S., Keus M., Zeichen J. et al. Modulation of proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells by fibroblast growth factor 2: potential implications for tissue engineering of tendons and ligaments. Tissue Eng. 2005; 11: 41–9.
5. Huang Y.C., Kaigler D., Rice K.G. et al. Combined angiogenic and osteogenic factor delivery enhances bone marrow stromal cells–driven bone regeneration. J. Bone Miner. Res. 2005; 20(5): 848–57.
6. Фриденштейн А.Я. Гистогенетический анализ внескелетного остеогенеза. 1960; М.: Дисс. ...док. биол. наук.
7. Фриденштейн А.Я. Экспериментальное внескелетное костеобразование. М.: Медицинская литература 1963.
8. Лурия Е.А. Кроветворная и лимфоидная ткань в культурах. М.: Медицина АМН СССР 1972.
9. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М.: Медицина 1980.
10. Luria E.A., Owen M.E., Friedenstien A.J. et al. Bone formation in organ cultures of bone marrow. Cell Tissue Res. 1987; 248: 449–54.
11. Фриденштейн А.Я., Петракова К.В., Куралесова А.И., Фролова Г.П. Клетки–предшественники для остеогенной и кроветворной тканей. Анализ гетеротопных трансплантатов костного мозга. Цитология 1968; 5: 557–67.
12. Friedenstien A.J., Kuralesova A.I. Osteogenic precursor cells of bone marrow in radiation chimeras. Transplant. 1971; 12: 99–108.
13. Friedenstien A.J., Latzinik N.W., Grosheva A.G. et al. Marrow microenvironment transfer by heterotopic transplantation of freshly isolated and cultured cells in porous sponges. Exp. Hematol. 1982; 10: 217–27.
14. Фриденштейн А.Я., Куралесова А.И. Остеогенные клетки–предшественники костного мозга радиохимер. Анализ методом гетеротопной трансплантации. Онтогенез 1971; 2(5): 458–65.
15. Friedenstien A.J. Osteogenic stem cells in bone marrow. In: Heersche J.N.M., Kanis J.A. eds. Bone and mineral research. The Netherlands: Elsevier Science Publishers 1990: 243–72.
16. Friedenstien A.J., Chailakhyan R.K., Latzinik N.V. et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. Transplant. 1974; 17: 331–40.
17. Friedenstien A.J., Chailakhyan R.K., Gerasimov U.V. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. Cell Tissue Kinet. 1987; 20: 263–72.
18. Friedenstien A.J., Ivanov–Smolenski A.A., Chailakhyan R.K. et al. Origin of bone

В середине 80–х годов у А.Я. Фриденштейна появилась возможность продолжить свои исследования за рубежом. Совместно с М. Owen (Англия, Оксфорд) был выполнен цикл работ по дифференцировке и маркерам остеогенных клеток. В лаборатории доктора Р. Robby (США, Бетезда) было изучено влияние некоторых ростовых факторов на эффективность клонирования стволовых стромальных клеток костного мозга [10, 15, 36, 37].

А.Я. Фриденштейном опубликовано 212 научных работ и 6 монографий. Им подготовлено 22 кандидата и 10 докторов наук. Научная школа А.Я. Фриденштейна, его ученики – продолжают оставаться верными проблемам стволовых стромальных клеток кроветворной и лимфоидной тканей.

Исследования, выполненные А.Я. Фриденштейном и его сотрудниками вызвали и продолжают вызывать большой резонанс в научной среде всего мира. Количество публикаций, посвященных этим клеткам, возросло от нескольких сотен до нескольких тысяч в год.

31 августа 2007 года исполнится уже 10 лет как не стало Александра Яковлевича Фриденштейна – ученого, до последнего дня жизни самоотверженно служившего науке.

marrow stromal mechanocytes in radiochimeras and heterotopic transplants. Exp. Hematol. 1978; 6: 440–4.

19. Friedenstien A.J. Stromal–hematopoietic interrelationships: Maximov's ideas and modern models. Haematol. Blood Transfus. 1989; 32: 159–67.
20. Maximow A.A. Experimentelle Untersuchungen uber entzundliche Neubildung von Bindegewebe. Ziegler's Beitr. Path. Anat. allg. Path. 1902; [Suppl]: S5.
21. Maximow A.A. Culture of blood leucocytes: from lymphocyte and monocyte to connective tissues. Arch. Exp. Zellforsch. 1928; 5: 169–268.
22. Герасимов Ю.В., Чайлахян Р.К. Влияние юретажа костномозговой полости на костномозговые стромальные клетки–предшественники. Бюл. exper. биол. мед. 1979; 86(9): 362–5.
23. Горская Ю.Ф., Грошева А.Г. Действие антигенов и митогенов на стромальные колониеобразующие клетки лимфоидной ткани. Иммунология 1986; 3: 26–9.
24. Friedenstien A.J. Precursor cells of mechanocytes. Int. Rev. Cytol. 1976; 47: 327–59.
25. Friedenstien A.J., Latzinik N.V., Gorskaya Y.F., Sidorovich S.Y. Radiosensitivity and postirradiation changes of bone marrow clonogenic stromal mechanocytes. International Radiobiol. 1981; 3(5): 537–46.
26. Лациник Н.В., Грошева А.Г., Наровлянский А.Н. и др. Клональная природа колоний фибробластов, образуемых стромальными костномозговыми клетками в культурах. Бюл. exper. биол. мед. 1987; 103(3): 356–8.
27. Чайлахян Р.К., Фриденштейн А.Я., Васильев А.В. Клонообразование в монослойных культурах костного мозга. Бюлл. exper. биол. мед. 1970; 2: 94–6.
28. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К., Лалыкина К.С. О фибробластоподобных клетках в культурах кроветворной ткани морских свинок. Цитология 1970; 12(9): 1147–55.
29. Friedenstien A.J., Deriglasova U.F., Kulagina N.N. et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. Exp. Hematol. 1974; 2: 83–92.
30. Friedenstien A.J., Latzinik N.V., Gorskaya Y. et al. Bone marrow stromal colony formation requires stimulation by haemopoietic cells. Bone Miner. 1992; 18: 199–213.
31. Лациник Н.В., Сидорович С.Ю., Тарханова И.А. Исследование поверхностных рецепторов стромальных механоцитов кроветворных органов. Иммунология 1980; 4: 32–6.
32. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки–предшественники. М.: Медицина 1973.
33. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К., Лациник Н.В. и др. Стромальные клетки, ответственные за перенос микроокружения в кроветворной и лимфоидной ткани. Пробл. гемат. перелив. крови 1973; 10: 14–23.
34. Friedenstien A.J. Stromal mechanocytes of bone marrow: cloning in vitro and retransplantation in vivo. Haematol. Blood Transfus. 1980; 25: 19–29.
35. Чайлахян Р.К., Герасимов Ю.В., Фриденштейн А.Я. Перенос костномозгового микроокружения клонами стромальных механоцитов. Бюл. exper. биол. мед. 1978; 2: 705–7.
36. Kuznetsov S.A., Friedenstien A.J., Robey P.G. Factors required for bone marrow stromal fibroblast colony formation in vitro. Br. J. Haematol. 1997; 97: 561–70.
37. Owen M.E., Friedenstien A.J. Stromal stem cells: marrow derived osteogenic precursors. In: Evered D., Harnett S., eds. Cellular and molecular biology of vertebrate hard tissue. Ciba Found Symp. 1988; 136: 42–52.

The article presents a biographic report of Alexander Yakovlevich Friedenstien's life and scientific research. A. Ya. Friedenstien is a world–known Russian scientist who was the first to describe and prove the presence of stem stromal cells within the stroma of hemopoietic organs.

Key words: A.Ya. Friedenstien, stem cells, stromal cells, FCFC, colony forming cells, osteogenic cells.

В статье представлен очерк жизни и научной деятельности отечественного ученого с мировой известностью – Александра Яковлевича Фриденштейна, специалиста описавшего и экспериментально подтвердившего существование в строме кроветворных органов стволовых стромальных клеток.

Ключевые слова: А.Я. Фриденштейн, стволовые клетки, стромальные клетки, FCFC, колониеобразующие клетки–предшественники, остеогенные клетки.