

85-річчя Алли Олександрівни Цуцаєвої (23.05.1935 – 21.03.2008) 85 Years' Anniversary of Alla O. Tsutsaieva (23.05.1935 – 21.03.2008)

23 травня 2020 р. виповнилося 85 років із дня народження Цуцаєвої Алли Олександрівни, яка була одним із фундаторів Інституту проблем кріобіології і кріомедицини (ІПКіК) НАН України і пропрацювала у ньому 36 років.

Алла Олександрівна Цуцаєва – лікарка за фахом, яка поєднала фундаментальні дослідження, присвячені штучному переводу біологічних об'єктів різних рівнів організації (еукаріоти, прокаріоти, віруси) в стан холодового анабіозу й ангідробіозу, з розробкою технологій кріоконсервування і ліофілізації клітин людини, мікроорганізмів, клітинних культур, біологічно активних речовин.

Після закінчення Харківського медичного інституту (ХМІ) Алла Олександрівна з 1959 по 1970 рр. навчалася в аспірантурі, потім працювала асистенткою кафедри мікробіології ХМІ. З 1970 по 1972 рр. була старшою науковою співробітницею Проблемної лабораторії низькотемпературного консервування кісткового мозку і крові Українського інституту удосконалення лікарів. З 1972 р. працювала завідувачкою відділу кріоімунології ІПКіК НАН України та обіймала посаду заступниці директора ІПКіК НАН України з наукової роботи (1974–1988 рр.). У 1980 р. захистила дисертацію докторки медичних наук за темою «Функціональна повноцінність кріоконсервованих клітин гемопоетичної та лімфоїдної тканин». У 1984 р. Аллі Олександрівні присвоєно звання професора за спеціальністю «кріобіологія».

Алла Олександрівна є фундаторкою нового наукового напрямку – кріоімунологія. Під її керівництвом було проведено цикл досліджень, присвячених встановленню характеру імунобіологічних змін у кріоконсервованих трансплантатах і вивченню особливостей імунних реакцій організму на кріоконсервовані трансплантати, зокрема вивченню впливу етапів процесу кріоконсервування на кровотвірні клітини кісткового мозку та лімфоїдні клітини. Встановлено зв'язок характеру змін імунобіологічних властивостей кровотвірних і лімфоїдних клітин та повноти їх відновлення в залежності від фізико-хімічних

May 23, 2020 marked the 85th anniversary of the birth of Alla O. Tsutsaieva, one of the founders of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (IPCC of NAS of Ukraine), who have worked here for 36 years.

Alla O. Tsutsaieva, a physician, has managed to combine the fundamental research on artificial transferring biological objects of different organization levels (eukaryotes, prokaryotes, viruses) into cold anabiosis and anhydrobiosis, with designing the cryopreservation and freeze-drying techniques for human cells, microorganisms, cell cultures, and biologically active substances.

Since 1959 till 1970, after graduating from Kharkiv Medical Institute (KhMI), she was a PhD student, later worked as the Assistant Professor at the Chair of Microbiology of KhMI.

In 1970–1972, she was a senior research fellow at the Problem R&D Laboratory for Low Temperature Preservation of Bone Marrow and Blood at Ukrainian Institute for Physicians Advanced Training. Since 1972 Alla O. Tsutsaieva headed the Cryoimmunology Department at the IPCC of NAS of Ukraine and held the position of Deputy Director on Science of the Institute (1974–1988). In 1980 she defended her thesis for a doctor of medicine degree titled as 'Functional integrity of cryopreserved cells of hematopoietic and lymphoid tissues'. In 1984, Alla O. Tsutsaieva was awarded with professor title in 'cryobiology'.

Alla O. Tsutsaieva was a founder of a new scientific direction, namely cryoimmunology. Under her leadership, a series of studies has been implemented to establish the nature of immunobiological changes in cryopreserved grafts and to investigate the features of body's immune responses to cryopreserved grafts, including the impact of cryopreservation stages on bone marrow hematopoietic cells and lymphoid cells. The relationship between the nature of changes in immunobiological properties of hematopoietic and lymphoid cells and the rate of their recovery depending on physical and chemical factors, accompanying the



факторів, які супроводжують процеси охолодження-нагрівання суспензій клітин у захисних середовищах. Особливе значення мають виконані під керівництвом А.О. Цуцаєвої дослідження закономірностей відновлення Т-системи імунітету, В-лімфогенезу і В-імуногенезу в опромієних тварин після трансплантації кріоконсервованого кісткового мозку. При цьому було вивчено динаміку та особливості процесів репарації кріопшкоджень у кровотвірних та імунокомпетентних клітинах, а також розроблено способи їх стимуляції. Показано функціональний стан кріоконсервованих кровотвірних клітин на різних етапах післятрансплантаційного періоду. Після завершення цих досліджень було отримано 8 авторських свідоцтв СРСР щодо оригінальних методів довгострокового зберігання кровотвірних та імунокомпетентних клітин тварин і людини, зокрема способів кріоконсервування лімфоїдних клітин і кісткового мозку в безвідмивних середовищах. Багато з цих розробок було запроваджено і застосовано в комплексному лікуванні вторинних імуні- та гемодепресивних станів різного генезу. Під керівництвом А.О. Цуцаєвої створено препарат «Кріоцелл-гемокорд» (ІПК і К НАН України), що є суспензією кріоконсервованих в аутологічній плазмі гемопоетичних, лімфоїдних і допоміжних клітин кордової крові людини. Препарат знайшов застосування у лікуванні первинних і вторинних імунодефіцитів, гемодепресій, патології нейроендокринної системи, вірусних інфекцій та інших захворювань.

Значна частина досліджень А.О. Цуцаєвої була присвячена вивченню механізмів розвитку нелетальних та умовно летальних кріопшкоджень у клітинах еу- та прокариот та їх репарації. Показано, що до цих кріопшкоджень належать оборотні зміни процесів біосинтезу білків, нуклеїнових кислот і дихальної активності, порушення транспорту амінокислот й аміноацелювання. Швидкість відновлення вказаних процесів залежить від умов заморожування-відтавання та складу середовищ культивування після кріоконсервування. Вперше було показано, що процес кріоконсервування індукує у період репарації нелетальних кріопшкоджень синтез білків *de novo*, які відносяться до систем SOS-білків і білків теплового шоку.

Під керівництвом А.О. Цуцаєвої розроблено технології довгострокового зберігання мікроорганізмів, клітинних культур, біологічно активних речовин. У цих дослідженнях вивчено вплив на збереженість різних мікроорганізмів у процесі кріоконсервування наступних чинників: будови клітин, обумовленої належністю до різних типів; вихідних морфологічних і функціональних особ-

cooling-heating of cell suspensions in protective media, has been found. Of particular importance are the studies of the patterns of T-immunity, B-lymphogenesis and B-immunogenesis recovery in irradiated animals after cryopreserved bone marrow transplantation, implemented under A.O. Tsutsaieva guidance. Herewith, the dynamics and features of reparation processes of cryodamages in hematopoietic and immune competent cells have been studied, and the ways for their stimulation have been designed. A functional state of cryopreserved hematopoietic cells at different stages of post-transplantation period has been shown. These studies resulted in 8 author's certificates of the USSR for original methods of long-term storage of animal and human hematopoietic and immune competent cells, in particular, cryopreservation techniques for lymphoid cells and bone marrow in no-wash media. Many of these developments have been introduced and applied into a combined therapy of secondary immuno- and hemodepressive states of various genesis. Under the leadership of A.O. Tsutsaieva, the 'Cryocell-hemocord' drug (IPCC of NAS of Ukraine), being a suspension of cryopreserved in autologous plasma hematopoietic, lymphoid and auxiliary cells of human cord blood, has been designed. This drug is now applied in therapy of primary and secondary immune deficiencies, hemodepression, pathology of neuroendocrine system, viral infections and other diseases.

Most researches of Alla O. Tsutsaieva were devoted to studying the mechanisms of development of non-lethal and conditionally lethal cryoinjuries in eu- and prokaryotic cells and their reparation. The reversible changes in biosynthesis of proteins, nucleic acids and respiratory activity, disorder of aminoacid transport and amynoacylation were shown as referred to these cryodamages. The rate of recovery of the mentioned processes depends on freeze-thawing conditions and culture media composition after cryopreservation. First, the cryopreservation was shown to induce the *de novo* protein synthesis, referred to SOS- and heat shock proteins, during reparation of non-lethal cryoinjuries.

Under the guidance of A.O. Tsutsaieva there have been designed the technologies for long-term storage of microorganisms, cell cultures, and biologically active substances. Here, the impact of such factors as: cell structure due to belonging to different cell types; initial morphological and functional features, dependent on culture conditions (nutrient media composition, aeration, cultivation temperature, etc.) and growth phases of periodic cultures, preservation media composition; cooling-heating regimens, on the integrity of various microorganisms during cryopreservation, has been under study. The cryopreservation regi-



ливостей, які залежать від умов культивування (склад живильних середовищ, аерація, температура культивування тощо) та фаз росту періодичних культур; складу середовищ консервування; режимів охолодження-відігріву. Розроблено режими кріоконсервування колекційних зразків промислових штамів мікроорганізмів (бактерій, дріжджів, вірусів, бактеріофагів) і міцелію вищих грибів та впроваджено в роботу таких колекцій промислових мікроорганізмів, як Всеросійська колекція промислових мікроорганізмів (Федеральне державне унітарне підприємство «ДержНДІгенетика», Росія), Державна наукова установа «Інститут мікробіології НАН Білорусі» (Мінськ, Білорусь), Національний банк промислових мікроорганізмів і клітинних культур (Софія, Болгарія). Створено технології кріоконсервування стартових культур промислових штамів мікроорганізмів і клітинних культур еукаріотів на біотехнологічних виробництвах. Ці технології та експериментальне і серійне обладнання для їх реалізації (СКТБ із ДВ ІПКіК НАН України) пройшли апробацію на підприємствах Міністерства мікробіологічної та медичної промисловості СРСР. Показано їх ефективність і надійність у промисловому виробництві медичних препаратів, кормових антибіотиків, ентомопатогенних засобів, амінокислот, кормових домішок. На деяких підприємствах мікробіологічної та медичної промисловості було створено низькотемпературні банки клітинних культур, гібридом, мікроорганізмів.

За ініціативи А.О. Цуцаєвої у ІПКіК НАН України розпочато дослідження з ліофілізації біологічних об'єктів та розробку оригінального обладнання для ліофілізації. Розроблена в СКТБ із ДВ ІПКіК НАН України установка заморожування-висушування УЗВ-1 стала основою для створення наступних поколінь обладнання для ліофілізації, яке і на сьогодні використовується службою крові та в харчовій промисловості.

А.О. Цуцаєва приділяла багато уваги організаційним питанням проведення досліджень у галузі кріобіології і кріомедицини. Вона була керівницею розділів наукових програм СРСР із цитології та генетики (створення банків клітинних культур) та імунології (виявлення ранніх проявів тканинного несумісництва), заступницею голови Наукової координаційної ради з проблеми «Кріобіологія і кріомедицина» АН УРСР, членкинею секції Держкомітету України з науки та техніки із кріогенного обладнання та сублімаційного висушування біоматеріалів.

Вагомий внесок А.О. Цуцаєва зробила в розвиток міжнародних наукових зв'язків та співробітництво ІПКіК НАН України з науковими

менс for collection samples of industrial microorganism strains (bacteria, yeast, viruses, bacteriophages) and higher fungi mycelium have been developed and introduced into activities of such industrial microorganism collections as the All-Russian Collection of Industrial Microorganisms (State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms ('Genetika') (Russia), State Research Institution 'Institute of Microbiology, National Academy of Sciences, Belarus' (Minsk, Belarus), National Bank of Industrial Microorganisms and Cell Cultures (Sofia, Bulgaria). The cryopreservation techniques for starting cultures of industrial strains of microorganisms and cell cultures of eukaryotes have been designed in biotechnological industries. These technologies and experimental and serial equipment for their implementation (Special Designing and Technical Bureau with Experimental Unit of IPCC of NAS of Ukraine) have been tested at the enterprises of the Ministry of Microbiological and Medical Industry of the USSR. Their efficiency and reliability in industrial production of medicines, feed antibiotics, entomopathogenic agents, amino acids, feed supplements, have been demonstrated. The low-temperature banks of cell cultures, hybridomas, and microorganisms have been established at some industrial microbiology and medicine companies.

Initiated by Alla O. Tsutsaieva, the research on freeze-drying of biological objects and development of original equipment for freeze-drying, has been started at the IPCC of NAS of Ukraine. The UZV-1 freeze-drying unit, created at the Designing and Technical Bureau with Experimental Unit of the IPCC of NAS of Ukraine became the basis to make the next generations of equipment for freeze-drying, which are still used at Blood Supply Services and food industry.

Alla O. Tsutsaieva paid much attention to organization aspects of researches in cryobiology and cryomedicine. She headed the sections of the USSR research programs on cytology and genetics (cell culture banking) and immunology (detection of early manifestations of tissue incompatibility). She was the deputy chairman of Scientific Coordinating Council on Cryobiology and Cryomedicine of the UkrSSR Academy of Sciences, the section member of the State Committee of Ukraine in science and technology on cryogenic equipment and freeze-drying of biomaterials.

Alla O. Tsutsaieva greatly contributed to the development of scientific contacts and cooperation between IPCC of NAS of Ukraine and foreign scientists, as well as with scientific teams and institutions in Ukraine and USSR. In 1984, invited by Dr. Colin J. Green, at that time being the Chairman of the European Society for Low Temperature Biology and



колективами та підприємствами України і СРСР. У 1984 р. Алла Олександрівна за запрошенням доктора К. Дж. Гріна, який на той час був Головою Європейського товариства низькотемпературної біології та керівником групи хірургічних досліджень, ознайомилася із роботою клінічного дослідного центру Херроу, групи медичної кріобіології та Центру культур водорослів і найпростіших у Кембріджі, Королівського медичного госпіталю в Лондоні. Ці перші контакти стали плідним підґрунтям для багатолітньої співпраці в галузі кріобіології і кріомедицини вчених України і Великої Британії. У 1977, 1985, 1987 рр. було встановлено контакти із фахівцями-кріобіологами Інституту експериментальної біології та генетики ЧССР та Банку тканин (Градець Кралове, Чехія). В ІПКіК НАН України було впроваджено досвід роботи закордонних тканинних банків. А.О. Цуцаєва також була експерткою від нашої країни на робочих нарадах секції С1 країн-членів Ради екологічної взаємодопомоги, на яких обговорювали питання створення кріохірургічних інструментів і апаратури та засобів для гіпотермії. З 1981 р. було розпочато багаторічне співробітництво ІПКіК НАН України і Центральної лабораторії кріобіології і ліофілізації Академії наук Болгарії (Софія, Болгарія) з питань ліофілізації мікроорганізмів, харчових домішок і кріоконсервування клітин крові і препаратів із крові людини. Керівниками досліджень були А.О. Цуцаєва та професор Ц. Цветков (Болгарія). У 1998 р. А.О. Цуцаєва проходила стажування у відділенні кріобіології та клітинної терапії Інституту онкології (Барселона, Іспанія), в банку тканин і клініці медичного факультету Університету Чарльза (Градець Кралове, Чехія) та у відділенні низькотемпературного банку крові, кісткового мозку і тканин Інституту гематології і трансфузіології (Прага, Чехія). Набуті знання та досвід роботи Європейських банків кордової крові вона застосувала під час роботи в ІПКіК НАН України. Це дозволило інтенсифікувати дослідження з кріоконсервування кордової крові та препаратів із неї та впровадити їх у клінічну практику.

Під керівництвом Алли Олександрівни та за її безпосередньої участі проводилися сумісні наукові дослідження фахівців із ІПКіК НАН України та Фізико-технічного інституту низьких температур НАН України, Національного наукового центру «Харківський фізико-технічний інститут», Національного інституту раку, Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, ХНУ ім. В.Н. Каразіна, Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»,

head of surgical research group, Alla O. Tsutsaieva became acquainted with the Clinical Research Center of Harrow, the Medical Cryobiology Group, and the Culture Centre of Algae and Protozoa in Cambridge, and Royal London Hospital. These first contacts became a fruitful basis for long-term cooperation in cryobiology and cryomedicine between the scientists of Ukraine and Great Britain. In 1977, 1985, 1987, there were established the contacts with cryobiologists of the Institute of Experimental Biology and Genetics of the Czechoslovak Academy of Sciences and Tissue Bank (Hradec Kralove, Czech Republic). The best practices of the tissue banks was adopted at the IPCC of NAS of Ukraine. Alla O. Tsutsaieva was also an expert on behalf of our country at the working meetings of C1 section of the member states of Council for Environmental Mutual Assistance, where the issues on designing the cryosurgical instruments and equipment, as well as the tools for hypothermia have been discussed. Since 1981, the IPCC of NAS of Ukraine started collaboration with the Central Laboratory of Cryobiology and Lyophilization of the Bulgarian Academy of Sciences (Sofia, Bulgaria) on lyophilization of microorganisms, food supplements and cryopreservation of blood cells and human blood preparations. The research supervisors were A.O. Tsutsaieva and Professor Ts. Tsvetkov (Bulgaria). In 1998, A.O. Tsutsaieva was an intern at the Department of Cryobiology and Cell Therapy of the Institute of Oncology (Barcelona, Spain), at the Tissue Bank and Medical Faculty Clinic at the Charles University (Hradec Kralove, Czech Republic) and at the Department of Low Temperature Banking of Blood, Bone Marrow and Tissues of the Institute of Hematology and Blood Transfusion (Prague, Czech Republic). The acquired knowledge and experience of the European Cord Blood Banks she applied while working at the IPCC of NAS of Ukraine. This intensified the studies on cryopreservation of cord blood and cord blood-derived drugs and enabled to introduce them into clinical practice.

Alla O. Tsutsaieva guided and directly participated in the joint research between scientists from IPCC of NAS of Ukraine and the Institute for Low Temperature Physics and Engineering of NAS of Ukraine, National Science Center 'Kharkiv Institute of Physics and Technology', National Cancer Institute, D. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of NAS of Ukraine, V.N. Karazin Kharkiv National University, National Scientific Center 'Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine', The Plant Production Institute nd. a. V.Ya. Yuryev of National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Federal State Budgetary Institution 'National Me-



Інституту рослинництва ім. В.Я. Юр'єва НААН України, Федеральної державної бюджетної установи «Національний медичний дослідницький центр гематології» МОЗ Росії, Федеральної державної бюджетної установи «Національний медичний дослідницький центр онкології ім. М.М. Блохіна» МОЗ Росії, Федеральної державної бюджетної установи «Науково-дослідний інститут генетики і селекції промислових мікроорганізмів» Національного дослідного центру «Курчатовський інститут» (Росія), Наукового виробничого об'єднання «Вектор» (Росія), Державної наукової установи «Інститут мікробіології НАН Білорусі».

Як заступниця директора з наукової роботи А.О. Цуцаєва багато уваги приділяла підготовці наукових кадрів. Під науковим керівництвом А.О. Цуцаєвої було захищено 23 кандидатські та 2 докторські дисертації з кріобіології і кріомедицини. Вона є співавторкою 25 авторських свідоцтв на винахід і патентів СРСР та України.

А.О. Цуцаєвою опубліковано більше 300 наукових робіт, із них 5 монографій.

А.О. Цуцаєва залишилася в пам'яті колег та учнів як неординарна, талановита дослідниця, фахівчиня з широким колом наукових інтересів, самовіддана організаторка нових напрямків у науці, вимоглива вчителька, небайдужа до проблем та долі свого колективу.

dical Research Center of Hematology' of the Ministry of Health of Russia, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Federal Institution 'State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms' of the National Research Center 'Kurchatov Institute' (Russia), State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR (Russia), State Research Institution 'Institute of Microbiology, National Academy of Sciences, Belarus'.

Alla O. Tsutsaieva, as a Vice-Director in Science, paid much attention to the training of scientific personnel. Under her guidance 23 PhD and 2 doctoral theses in cryobiology and cryomedicine were defended. She is a co-author of 25 author's certificates and patents of USSR and Ukraine.

Alla O. Tsutsaieva had authored more than 300 scientific papers, including 5 monographs.

Her colleagues and students remember her as extraordinary, talented researcher, a specialist with a wide range of scientific interests, dedicated organizer of novelties in science, a demanding teacher, always caring for the fates and fortunes of her colleagues.

