



Ирина Соломоновна Фрейдлин
Irina S. Freidlin
(07.03.1936–23.01.2024)

УДК 616-092.19:612.017
DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634555>

РЕГУЛЯТОРНАЯ ЦИТОКИНОВАЯ СЕТЬ И МАКРОФАГИ (ПАМЯТИ И.С. ФРЕЙДЛИН)

Е.П. Киселева, А.В. Полевщиков

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Киселева Е.П., Полевщиков А.В. Регуляторная цитокиновая сеть и макрофаги (памяти И.С. Фрейдлин) // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 1. С. 117–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634555>

Рукопись получена: 24.02.2024

Рукопись одобрена: 11.03.2024

Опубликована online: 22.05.2024

Ирина Соломоновна Фрейдлин — выдающийся советский и российский иммунолог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, член-корреспондент РАН. Она была прирожденным педагогом и глубоким научным исследователем, чьи интересы были связаны, главным образом, с изучением врожденного иммунитета.

Ключевые слова: И.С. Фрейдлин; история иммунологии; врожденный иммунитет; макрофаги; цитокины; эндотелиальные клетки.

REGULATORY CYTOKINE NETWORK AND MACROPHAGES (IN MEMORY OF IRINA S. FREIDLIN)

Ekaterina P. Kisseleva, Alexander V. Polevshchikov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kisseleva EP, Polevshchikov AV. Regulatory cytokine network and macrophages (in memory of Irina S. Freidlin). *Medical Academic Journal*. 2024;24(1):117–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634555>

Received: 24.02.2024

Accepted: 11.03.2024

Published online: 22.05.2024

Ирина С. Freidlin was an outstanding Soviet and Russian immunologist, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences. She was a natural for teaching and a deep scientific researcher whose interests were mainly related to the study of innate immunity.

Keywords: Irina S. Freidlin; history of immunology; innate immunity; macrophages; cytokines; endothelial cells.

Ирина Соломоновна родилась 7 марта 1936 г. в интеллигентной ленинградской семье. Ее отцом был профессор Соломон Яковлевич Фрейдлин, который заведовал кафедрой организации здравоохранения 1-го Ленинградского медицинского института (1 ЛМИ). Соломон Яковлевич был не только прекрасным специалистом в своей области, но и блестящим оратором, лекции которого не пропускал ни один студент. Преподавательский талант в полной мере перешелся Ирине Соломоновне.

Мать Ирины Соломоновны, Наталия Глебовна Ивашенцова, также работала в 1 ЛМИ, где преподавала на кафедре патологической физиологии. Она была дочерью знаменитого врача, инфекциониста, Глеба Александровича Ивашенцова (деда Ирины Соломоновны), в честь которого названа улица, ведущая к Боткинской больнице. Так что Ирина Соломоновна медицинскую специальность не только унаследовала от отца, но и, что называется, впитала с молоком матери.

Неудивительно, что после школы Ирина Соломоновна поступила в 1 ЛМИ, а потом, после его окончания, — в аспирантуру на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии. В 1961 г. Ирина Соломоновна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «О фагоцитарной и метаболической активности лейкоцитов морских свинок при различных состояниях макроорганизма». На этой кафедре Ирина Соломоновна проработала 30 лет, сначала ассистентом, потом доцентом, а с 1987 г. — профессором. Здесь она сформировалась как прекрасный преподаватель и блестящий научный исследователь. В 1976 г. ей была присвоена степень доктора медицинских наук после защиты диссертации на тему «Функции макрофагов и иммуногенез (в связи с действием биологически активных веществ)». В 1989 г. Ирина Соломоновна получила ученое звание профессора.

Научная деятельность И.С. Фрейдлин делится на два периода: первый (1961–1991) связан с работой в 1 ЛМИ, второй (1991–2022) — в Институте экспериментальной медицины (ИЭМ), где в течение 23 лет она заведовала отделом иммунологии. Оба периода были чрезвычайно плодотворными, хотя в медицинском институте приходилось больше времени уделять учебной работе. Если первый период научных исследований был посвящен, главным образом, изучению макрофагов, то во втором — к ним добавились цитокины и эндотелиальные клетки.

В 1964 г. молодая талантливая исследовательница была направлена на полугодовую стажировку в Институт Пастера в Париже, в лабораторию мировой знаменитости в области

иммунологии — Петра Грабаря. Для Ирины Соломоновны это была большая удача, поскольку она смогла воочию познакомиться с работой одной из ведущих лабораторий и освоить там передовые методы культивирования макрофагов. Пребывание в Париже позволило ей по возвращении в Ленинград перейти на новый уровень исследований, прежде всего, методический.

Ирина Соломоновна привезла с собой стеклянные пробирки Лейтона, имевшие на конце утолщение с плоским дном, куда помещалось покровное стекло. На этих стеклах можно было получать монослой макрофагов (из клеток перитонеального экссудата животных) или моноцитов крови человека и затем ставить на нем самые разные иммунологические реакции. Клетки фиксировали и окрашивали, после чего получались необыкновенно красивые препараты для их дальнейшего анализа под микроскопом. Пробирки Лейтона из Парижа использовали в течение многих лет и берегли как зеницу ока. Пробовали заказывать у стеклодувов аналогичные пробирки, но они, к сожалению, быстро бились. Все эти сложности были связаны с тем, что в то время еще не было ни одноразовой пластиковой посуды, как сейчас, ни CO₂-инкубаторов.

Разработке и усовершенствованию методов изучения макрофагов был посвящен целый ряд работ с участием Ирины Соломоновны (Алмазов В.А. и др., 1965; Ашмарин И.П. и др., 1973, 1974; Нерсесова Л.С. и др., 1975; Фрейдлин И.С., 1978). Эти методы включали разные варианты фагоцитоза, оценку переваривающей способности, цитохимические методы определения ферментов, оценку миграции. Последним способом изучали биологическую активность «модного» в то время фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (macrophage migration inhibitory factor — MIF). Но самым оригинальным был метод прижизненного окрашивания лизосом с помощью флуоресцентного красителя хинакрина, разработанный совместно с Теодором Наумовичем Хавкиным, сотрудником ИЭМ (Freidlin I.S. et al., 1977). Теодор Наумович был большим специалистом по флуоресцентной микроскопии и микрофотографии. Они вместе с Ириной Соломоновной и Ю.В. Богачевым, сотрудником кинофотолаборатории ИЭМ, даже снимали фильмы о движении и фагоцитозе макрофагов с помощью цейтраферной киносъемки. К сожалению, после того как Т.Н. Хавкин уехал в США к своему единственному сыну, его имя было отовсюду вычеркнуто и запрещено к упоминанию.

Используя такую «богатую» методическую основу, уже можно было переходить к серьезным исследованиям. Приоритетные работы И.С. Фрейдлин были посвящены моделированию

на животных иммунодефицитных состояний с избирательными дефектами фагоцитирующих клеток, которые использовали для изучения действия различных иммуномодулирующих препаратов. На кафедре Ирина Соломоновна работала в основном с Н.К. Артеменко и Э.Л. Тейбером. Они изучали действие на макрофаги различных ингибиторов и стимуляторов (Фрейдлин И.С. и др., 1975–1988; Алмазов В.А. и др., 1984), бактериофагов (Фрейдлин И.С. и др., 1969, 1972, 1974), токсоплазм (Khavkin T.N. et al., 1977, 1980), экспериментальной гриппозной инфекции (Тейбер Э.Л. и др., 1986).

Ирина Соломоновна стала центром притяжения для многих исследователей, занимавшихся изучением различных инфекций в эксперименте, как из Ленинграда, так и из других городов. Так, был проведен ряд исследований по изучению влияния на макрофаги полисахаридов грибов (Елинов Н.П. и др., 1982; Кашкина М.А. и др., 1980) и экспериментальной лепры (Вишневецкий Ф.Е. и др., 1990, 1992). Несколько позднее, уже после перехода Ирины Соломоновны на работу в ИЭМ, совместно с Н.К. Токаревичем из Института Пастера изучали иммуномодулирующую активность коксии — возбудителей Ку-лихорадки в эксперименте (Tokarevich N.K. et al., 1992, 1994; Kuznetsova S. et al., 2003). Была показана двойственная роль в противoinфекционной защите макрофагов и провоспалительных цитокинов, которые кроме выполнения защитных функций могли участвовать и в механизмах повреждения.

По инфекционной тематике проводились также и клинические исследования. Уже работая в ИЭМ, Ирина Соломоновна провела ряд исследований совместно с Б.Е. Кноринг из НИИ фтизиопульмонологии по изучению особенностей иммунного ответа у больных разными формами туберкулеза (Кноринг Б.Е. и др., 2001; Кисина Т.Е. и др., 2006). На эту тему под руководством И.С. Фрейдлин в 2006 г. аспирантка Т.Е. Кисина защитила диссертацию «Оценка индивидуальных особенностей мононуклеаров крови больных туберкулезом».

Ирину Соломоновну также интересовало изучение пептидной регуляции. В 1987 г. она опубликовала совместно с Г.И. Чипенсом из института органического синтеза в Риге концептуальный обзор об эволюции и роли низкомолекулярных пептидов (тетингов), образующихся путем протеолиза из иммуноглобулинов (Чипенс Г.И. и др., 1987).

В более поздние годы Ирина Соломоновна активно изучала пептиды, являющиеся фрагментами цитокинов, которые могли бы целенаправленно регулировать функции макрофагов. В совместной работе с В.А. Майоровым из Института

иммунологии в Любучанах Московской области они селекционировали и изучили активность ряда коротких пептидов из фактора некроза опухоли (Коняев И.Г. и др., 1996), и этому была посвящена кандидатская диссертация аспиранта И.Г. Коняева (1996), выполненная под руководством Ирины Соломоновны.

В.А. Майоровым также были синтезированы пептиды, соответствующие фрагментам гамма-интерферона человека, которые могли имитировать активирующие эффекты целой молекулы. В этой работе оказался очень заинтересован доктор Марк Де Лей (Dr. Marc De Ley) из Католического университета в Левене, Бельгия. Вместе с Ириной Соломоновной они получили коллаборативный грант НАТО, по которому обменялись визитами. Результаты были опубликованы в совместной работе в журнале «Иммунология» (Фрейдлин И.С. и др., 1998). К сожалению, В.А. Майоров трагически погиб, вытаскивая из-под льда свою тонущую собаку, и поиски новых пептидных регуляторов пришлось прекратить.

Изучались также уже известные пептидные препараты: тималин и вилон (Киселева Е.П. и др., 1999), тафцин (Вишневецкий Ф.Е. и др., 1991), геморфин-5 (Blishchenko E. et al., 2002). Цикл работ И.С. Фрейдлин, посвященных свойствам синтетических пептидов, позволил ей сформулировать некоторые общие принципы поиска иммуномодулирующих препаратов.

Нельзя не упомянуть об оригинальном цикле работ, проводимых на кафедре микробиологии под руководством Ирины Соломоновны, по изучению регуляции моноцитопоза, чему была посвящена кандидатская диссертация В.Д. Кравцова «Роль секреторных продуктов макрофагов в саморегуляции МФС при остром воспалении», 1981. В дальнейшем работа В.Д. Кравцова была продолжена в соавторстве с Е.Б. Ласунской и касалась более детального исследования взаимодействия между макрофагами и гемопоэтическими стволовыми клетками у мышей (Кравцов В.Д. и др., 1987, 1989). В результате был получен ряд новых приоритетных данных о дифференцировке и созревании клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы (МФС).

На кафедре микробиологии Ирину Соломоновну постоянно окружали студенты из студенческого научного общества: Е.П. Киселева, А.А. Тотолян, Ю.В. Шубик, С.Ю. Ревской и многие другие. Не менее активно приходили клиницисты из 1 ЛМИ и других институтов.

Прежде всего следует отметить многолетнее сотрудничество с кафедрой факультетской терапии, возглавляемой профессором В.А. Алмазовым. Изучали состояние клеток МФС при стенокардии, ишемической болезни

сердца, диабете (Немировский В.С. и др., 1986; Фрейдлин И.С. и др., 1986, 1988; Алмазов В.А. и др., 1986, 1989, 2001; Красильникова Е.И. и др., 1990, 1991). Под руководством Ирины Соломоновны в 1983 г. была защищена кандидатская диссертация А.Г. Залевской «Некоторые показатели клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом и ожирением».

Не менее плодотворным было сотрудничество с Арегом Артемовичем Тотоляном, которое началось с 1980-х годов и продолжалось всю жизнь (Тотолян А.А. и др., 1986, 1987; Тайц Б.М. и др., 1999; Фрейдлин И.С. и др., 2008). Ирина Соломоновна была руководителем его кандидатской и консультантом по докторской диссертации (Тотолян А.А. «Патогенетический подход к лабораторной диагностике иммунопатологических состояний», автореф. дис. ... д-р мед. наук, 1997). И.С. Фрейдлин и А.А. Тотолян выпустили руководство по иммунологии в 4 томах «Клетки иммунной системы» в 2000 и 2001 гг. Они вместе организовывали ежегодные конференции «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Ирина Соломоновна была бессменным главным редактором журнала «Медицинская иммунология», а Арег Артемович — ее заместителем.

Еще одним направлением клинической работы было изучение иммунологических аспектов привычного невынашивания беременности совместно с С.А. Сельковым и Д.И. Соколовым из института акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта. Ирина Соломоновна была консультантом у них обоих по докторским диссертациям, посвященным патологии беременности (Сельков С.А., 1996; Соколов Д.И., 2009).

Иммунологическими аспектами и системой мононуклеарных фагоцитов интересовались также хирурги-онкологи (Туркина Н.В. и др., 1984) и анестезиологи, с которыми был выполнен цикл работ по изучению влияния на иммунитет компонентов общей анестезии (Буров Н.Е. и др., 2005; Китиашвили И.З. и др., 2005, 2006, 2007).

В совместных с клиницистами исследованиях Ириной Соломоновной были предложены патогенетически обоснованные подходы к выбору иммунологических тестов и к трактовке полученных результатов исследований. Она разработала новые методы, позволяющие оценить функциональную активность моноцитов крови у больных с различной патологией, показала высокую информативность оценки цитокинового статуса. Лично ею и в соавторстве с ней были опубликованы более 235 статей, 9 монографий, 6 руководств и 1 справочник. Многие из ее книг были рассчитаны на практических врачей, в том числе «Респираторная медицина», 2007; «Вакцинация детей с нарушенным состоянием

здоровья», 2000 и 2002; «Иммунная система и ее дефекты. Руководство для врачей», 1997; «Как читать иммунограмму», 1997 и др.

И.С. Фрейдлин была и остается ведущим отечественным специалистом по клеткам МФС. В ее монографии «Система мононуклеарных фагоцитов» (М.: Медицина, 1984. 272 с.) подведены итоги многолетнего изучения регуляции активности макрофагов в эксперименте и особенностей функционирования моноцитов крови человека при разных патологических состояниях. Позднее клеткам МФС были также посвящены основополагающие обзоры: Фрейдлин И.С. «Современные представления о фагоцитарной теории», 2008, и Старикова Э.А. и др. «Гетерогенность мононуклеарных фагоцитов: субпопуляции или проявления пластичности», 2005, которые имели высокий уровень цитирования. Работы Ирины Соломоновны, посвященные системе мононуклеарных фагоцитов, намного опередили свое время и принесли ей авторитет и признание среди отечественных и зарубежных иммунологов. В частности, с большим уважением к Ирине Соломоновне относился европейский «светила» по мононуклеарным фагоцитам, голландский профессор Ральф ван Фурс (Prof. Ralph van Furth).

В июне 1991 г. Ирина Соломоновна перешла на работу в ИЭМ, где возглавила отдел иммунологии. Несмотря на то что ей в это время было уже 55 лет, перед Ириной Соломоновной открывались большие перспективы. Однако в сложный для жизни страны период девяностых годов произошло падение престижа научной работы. Тем не менее И.С. Фрейдлин смогла обеспечить приток научной молодежи, укрепление материально-технической базы отдела и создание новых направлений исследований.

Ирина Соломоновна организовала лабораторию иммунорегуляции, взяла сразу нескольких аспирантов — И.Э. Бондарева, К.А. Малышкина, И.Г. Коняева, и работа «закипела». У всех троих были разные темы: взаимодействие фактора некроза опухоли и альфа-2-макроглобулина (Бондарев И.Э., 1995), иммуномодулирующие свойства пищевых (соевых) добавок (Малышкин К.А., 1996), эффекты синтетических олигопептидов (Коняев И.Г., 1998).

Но самый главный прорыв был сделан в другом направлении, он оказался связан с изучением эндотелия и его важнейшей роли в запуске воспалительной реакции. В начале 1990-х годов еще только начинали формироваться первые концепции нового раздела науки — сосудистой биологии (Vascular biology). В 1989 г. был впервые выделен и охарактеризован основной ангиогенный фактор — VEGF, получены первые доказательства гениальной гипотезы Иуды

Фолькмана (Judah Folkman, 1971) о роли ангиогенеза в опухолевом росте. После этого в мировой науке начался настоящий бум, число публикаций по ангиогенезу за 10 лет с 1990 по 2000 г. возросло кратно.

Однако приложением новых знаний к иммунологии и встраиванием их в основные концепции врожденного иммунитета тогда еще никто не занимался. И здесь Ирина Соломоновна поставила задачу объединить в своих исследованиях макрофаги, цитокины и эндотелий. Развитие мировой науки и все труды Ирины Соломоновны в последующие годы доказали справедливость этого подхода и ее талант научного предвидения.

Первой «ласточкой» оказалась аспирантка Е.Ю. Никитина, которой было поручено наладить культивирование эндотелиальных клеток человека из вен пупочного канатика. Для освоения метода она была направлена в 1993 г. в Москву в Институт кардиологии к Юрию Аскольдовичу Романову. Потом Е.Ю. Никитина также получила много полезных советов и помощь с реактивами во время их совместной поездки с Ириной Соломоновной к Марку Де Лею в Бельгию. Однако дело не шло, поскольку работа с пупочными канатиками была весьма затруднительна — приходилось ездить за ними в роддома и чуть ли не дежурить там по ночам, да и выход клеток был невелик. Поэтому Ирина Соломоновна приняла решение найти возможность перейти на перевиваемые клетки.

Вскоре такой случай представился, и в отдел привезли клеточную линию эндотелиальных клеток человека ECV-304, любезно предоставленную ученицей Ирины Соломоновны, Е.Б. Ласунской, которая работала в то время в Бразильском университете. Так, с 1994 г. в отделе иммунологии с использованием этих клеток начались исследования, которые легли в основу первых двух кандидатских диссертаций по влиянию атерогенных факторов (Никитина Е.Ю., 1997) и цитокинов (Соколов Д.И., 2001) на эндотелий. К работе с эндотелием также была подключена С.А. Кузнецова, которая изучала роль иммунных комплексов в механизмах активации эндотелия и клеток крови (Кузнецова С.А., 2000).

Все трое успешно защитились, однако возникла проблема — дальше работать с этими клетками было нельзя. На сайте Американской коллекции клеточных культур (ATCC) появилось объявление о том, что клетки ECV-304 ошибочно идентифицированы и имеют генетическое несоответствие (*misidentified cell line*). Позднее они были «реабилитированы», и с 2003 г. в иностранной печати вновь стали появляться статьи с этими клетками. Но в 2000 г. об этом не знали, и остро встал вопрос о поисках новой клеточной линии.

Подходящие клетки были найдены у доктора Кору Эдгел (Dr. Cora-Jean S. Edgell) из Университета Северной Каролины в США, и она любезно согласилась их предоставить. Была разработана целая операция по их доставке через Ю.А. Шейкина, который в то время работал за границей. Он и сам тоже защитил кандидатскую диссертацию под руководством Ирины Соломоновны (Шейкин Ю.А. «Регуляция активности макрофагов в атеросклеротических поражениях гамма-интерфероном», 2002).

Итак, в 2002 г. гибридные клетки эндотелия человека EA.hy926 были доставлены, однако они оказались довольно «капризными» и не росли, пока для них не подобрали специальную среду импортного производства и не приобрели японский CO₂-инкубатор. После этого началась работа. Пришли двое аспирантов — Э.А. Старикова и Е.И. Амчиславский, которые стали налаживать новые методы. Работа Амчиславского касалась в основном изучения ангиогенеза *in vitro* под действием различных про- и антиангиогенных цитокинов и базировалась на методах оценки пролиферации, адгезии, миграции и формирования капиллярноподобных структур клетками эндотелия (Амчиславский Е.И. «Изучение влияния цитокинов на функции эндотелиальных клеток человека перевиваемой линии EA.Hy926», 2006).

Э.А. Старикова занималась изучением взаимодействия эндотелия с мононуклеарными фагоцитами при их совместном культивировании. Она наладила методы адгезии мононуклеарных фагоцитов и их миграции через монослой эндотелия, а также подобрала комплекс маркеров для оценки фенотипа мигрировавших лейкоцитов. В этой работе, как и в последующих, ведущая роль отводилась изучению влияния цитокинов (Старикова Э.А. «Изучение взаимодействия мононуклеарных фагоцитов с эндотелиальными клетками: роль цитокинов», 2006). Проведенные исследования позволили сделать заключение, что как про-, так и противовоспалительные цитокины вызывают существенные изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток, их адгезионных свойств и секреторной активности. Так в отделе начало развиваться новое направление исследований — изучение регуляторной цитокиновой сети и поиска механизмов ее коррективки.

В отделе иммунологии не забывали и о работе с мышинными макрофагами. Так, Е.П. Киселева усовершенствовала целый ряд уже использовавшихся ранее Ириной Соломоновной методов, которые были переведены в микромодификации с постановкой в 96-луночных планшетах и последующей автоматической регистрацией на спектрофотометре. Это позволяло уйти от трудоемкой микроскопии и повысить объективность учета

результатов. В 2003 г. Е.П. Киселева защитила докторскую диссертацию, часть которой была посвящена изучению активности макрофагов при опухолевом росте, а Ирина Соломоновна была ее консультантом.

В 2007 г. в отделе появился довольно сложный новый прибор — проточный цитофлуориметр с сортером клеток. Всю работу по получению, установке и освоению прибора курировала лично Ирина Соломоновна, это была ее инициатива. Этот цитометр был довольно громоздким и занимал целую комнату, а прилагаемый к нему ультрафиолетовый лазер напоминал военное орудие. Для него было необходимо подключать электроснабжение очень большой мощности и водяное охлаждение. Для установки и обучения сотрудников был выписан специальный инженер из Швейцарии. Поначалу никто не хотел на этом приборе работать. Для его освоения Ириной Соломоновной был приглашен Д.И. Соколов из института Отта. Позднее, благодаря активности И.В. Кудрявцева и Э.А. Стариковой, проточная цитофлуориметрия стала в отделе очень широко востребована, особенно после установки нового, усовершенствованного прибора. Так, постепенно, работа с клетками перешла на более современный уровень, что позволило значительно расширить спектр проводимых исследований.

К числу важнейших достижений коллектива под руководством И.С. Фрейдлин относится изучение влияния бактериальных факторов на взаимодействие эндотелиальных клеток с моноцитами крови в процессе их мобилизации в очаг инфекционного воспаления. В совместных исследованиях с отделом молекулярной микробиологии ИЭМ (А.Н. Суворов, Л.А. Бурова, А.Б. Карасева) впервые выявлены различия выраженности действия продуктов разрушения стрептококков разной вирулентности на функциональную активность моноцитов и эндотелиальных клеток.

Было изучено влияние супернатантов разрушенных стрептококков на фенотип мононуклеарных фагоцитов, их адгезию к эндотелию и транс-эндотелиальную миграцию (Старикова Э.А. и др., 2008, 2013; Лебедева А.М. и др., 2015). Этой теме была посвящена кандидатская диссертация А.М. Лебедевой «Влияние продуктов разрушения *Streptococcus pyogenes* на функции мононуклеарных фагоцитов, определяющие их способность к миграции из кровяного русла в очаг инфекции», 2014. Было также установлено, что супернатанты разрушенных стрептококков подавляют пролиферацию и нарушают структуру актинового цитоскелета эндотелиальных клеток (Маммедова Д.Т. и др., 2016).

Затем от лизатов бактерий, представляющих суммарную фракцию микробных продуктов,

перешли к изучению ее отдельных компонентов. Эту работу проводили уже совместно не только с отделом молекулярной микробиологии ИЭМ, но и с отделом молекулярной генетики ИЭМ (В.Б. Васильев, А.В. Соколов, А.Ю. Власенко). Поиск активного вещества позволил выделить из штамма *S. pyogenes* M22 фермент аргининдеиминазу, обладающую способностью подавлять пролиферативную активность эндотелиальных клеток за счет депривации аргинина (Starikova E.A. et al., 2016). При этом аргининдеиминаза оказывала отрицательное действие и на другие функции эндотелия, связанные с ангиогенезом, а также вызывала развитие нежелательного эндотелиального воспаления (Старикова Э.А. и др., 2016, 2017; Маммедова Д.Т. и др., 2017, 2019).

Данные исследования доказывают важную роль аргинина для проявления биологической активности клеток эндотелия и раскрывают механизмы эндотелиальной дисфункции при стрептококковой инфекции. Полученные результаты были обобщены в ряде фундаментальных обзоров: Фрейдлин И.С., Старикова Э.А. «Эндотелиальная клетка как мишень действия бактерий и их компонентов», 2010; Маммедова Д.Т. и др. «Механизмы нарушения L-аргинина в эндотелиальных клетках», 2021.

В дальнейших исследованиях было выявлено, что аргининдеиминаза стрептококков обладает также и иммуносупрессорными свойствами, что позволило охарактеризовать этот фермент как новый фактор вирулентности. В частности, было установлено его негативное влияние на микробицидные функции макрофагов, формирование лейкоцитарного воспалительного инфильтрата, состояние тимуса, пролиферацию лимфоцитов и дифференцировку Т-клеток памяти (Старикова Э.А. и др., 2015, 2018, 2020, 2021; Фрейдлин И.С. и др., 2019; Starikova E.A. et al., 2019).

Именно с периодом работы Ирины Соломоновны в ИЭМ связаны ее важнейшие успехи и достижения. Работы учеников ее школы легли в основу концепции сетевой цитокиновой регуляции, ставшей мейнстримом фундаментальной иммунологии и чрезвычайно востребованной всеми клиницистами. В 1997 г. И.С. Фрейдлин была удостоена звания «Заслуженного деятеля науки Российской Федерации», в 1999 г. была избрана член-корреспондентом РАМН, а в 2014 г. — член-корреспондентом РАН.

И.С. Фрейдлин создала научную школу по иммунологии, которая многие годы была одной из ведущих в стране. Много внимания и энергии она уделяла подготовке научных кадров. При ее научной консультации и под ее руководством было выполнено 6 докторских

и 28 кандидатских диссертаций. Среди ее учеников академик РАН А.А. Тотолян, профессора С.А. Сельков, Е.П. Киселева, Д.И. Соколов и др. Многие ее последователи работают в ведущих научных и клинических центрах нашей страны, а также в США, Бразилии, Израиле.

Ирина Соломоновна всегда умела создать творческую атмосферу в коллективе. Она была высококультурным человеком. Ее прадедом по материнской линии был Г.А. Ивашенцов — дворянин, действительный статский советник, член Петербургской судебной палаты. В Ирине Соломоновне чувствовалось благородство происхождения, но при этом не было ни тени высокомерия. Она держалась просто, но с большим достоинством, всегда — прямая осанка. Невозможно было себе представить, чтобы Ирина Соломоновна повысила голос или вышла из себя; любые проблемы в коллективе решались легко, и дело никогда не доходило до конфликтов или ссор. Ирина Соломоновна была со всеми одинаково ровной, относилась к людям с большим уважением. Она никогда не переманивала к себе сотрудников из других коллективов, как это делают многие руководители, говорила: «Я работаю с теми, кто есть».

Ее отличала высокая работоспособность, умение четко распределить свое время, поэтому Ирина Соломоновна очень много успевала. Она была первым председателем Правления Санкт-Петербургского регионального отделения Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Последние 30 лет она входила в состав Президиума Российского научного общества иммунологов. При непосредственном участии И.С. Фрейдлин был создан журнал «Медицинская иммунология», главным редактором которого она стала. И.С. Фрейдлин была членом редколлегий журналов «Иммунология», «Цитокины и воспаление» и «Российский иммунологический журнал». Благодаря ее инициативе в Санкт-Петербурге стали регулярно проводить масштабные иммунологические форумы. Длительное время она была экспертом РФФИ и РНФ.

При этом Ирина Соломоновна не оставляла преподавательскую деятельность, которую искренне любила и считала едва ли не главным делом своей жизни. До последних лет она продолжала читать блестящие лекции для заинтересованных в получении знаний студентов самых разных вузов города. Еще работая в 1 ЛМИ И.С. Фрейдлин организовала факультативный курс по фундаментальной и клинической имму-

нологии, который регулярно читала на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии (до 2015 г.), в дальнейшем — на вновь образованной кафедре иммунологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени И.М. Павлова. В последние годы она также была профессором кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий, созданной на базе ИЭМ. И.С. Фрейдлин — автор и соавтор 5 учебников, руководств к практическим занятиям.

И.С. Фрейдлин была награждена медалью «Ветеран труда», знаками «Житель блокадного Ленинграда» и «Изобретатель СССР».

Ирина Соломоновна ушла из жизни 23 января 2024 г. после тяжелой и продолжительной болезни, похоронена на Серафимовском кладбище. Светлую память о ней будут хранить многие люди, которым посчастливилось с ней встречаться или работать.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.П. Киселева* — написание рукописи; *А.В. Полевищikov* — подбор материала.

Additional information

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare no competing of interest.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *E.P. Kiseleva* — writing the manuscript; *A.V. Polevshchikov* — selection material for the manuscript.

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Екатерина Прохоровна Киселева — д-р мед. наук,
профессор, ведущий научный сотрудник отдела
иммунологии.

ORCID: 0000-0001-7169-4933;

eLibrary SPIN: 4385-0905;

e-mail: ekissele@yandex.ru

Александр Витальевич Полевщиков —
д-р биол. наук, профессор,
заведующий отделом иммунологии.

ORCID: 0000-0002-3342-178X;

eLibrary SPIN: 9627-6694;

e-mail: ALEXPOL512@yandex.ru

Ekaterina P. Kisseleva — MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor, Leading Research Associate
of the Department of Immunology.

ORCID: 0000-0001-7169-4933;

eLibrary SPIN: 4385-0905;

e-mail: ekissele@yandex.ru

Alexander V. Polevshchikov —
Dr. Sci. (Biology), Professor,
Head of the Department of Immunology.

ORCID: 0000-0002-3342-178X;

eLibrary SPIN: 9627-6694;

e-mail: ALEXPOL512@yandex.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Екатерина Прохоровна Киселева / *Ekaterina P. Kisseleva*

Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia

E-mail: ekissele@yandex.ru