

УДК 579.862.1
<https://doi.org/10.17816/MAJ106990>



БЕЛКИ СЕМЕЙСТВА М-ПРОТЕИНОВ — ГЛАВНЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Л.А. Бурова, А.Н. Суворов, А.А. Тотолян

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Бурова Л.А., Суворов А.Н., Тотолян А.А. Белки семейства М-протеинов — главные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes* // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 2. С. 37–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ106990>

Рукопись получена: 30.04.2022

Рукопись одобрена: 21.05.2022

Опубликована: 30.06.2022

М-белки — основной фактор патогенности широко распространенного и потенциально смертельного бактериального патогена *Streptococcus pyogenes*. Эти белки обеспечивают устойчивость микроба к врожденным и адаптивным иммунным реакциям, привлекая специфические белки плазмы человека на поверхность стрептококка. Исследование белков семейства М-протеинов гемолитических стрептококков группы А и их участия в патологии с очевидностью указывает на то, что штаммы стрептококков, по той или иной причине лишенные М-белков, не способны размножаться в макроорганизме и формировать очаг инфекции. Это обстоятельство само по себе еще раз подчеркивает ведущую роль М-белков в реализации многих свойств и в развитии инфекционного процесса. Не умаляя патогенетического значения свойств М-белков рекрутировать белки плазмы человека, на наш взгляд, особого внимания заслуживает феномен неиммунного Fc-связывания иммуноглобулинов, ибо он участвует в подавлении фагоцитоза, нарушениях опсонизации бактерий и активации комплемента по классическому пути, не говоря о возможной причастности этого феномена к генезу постинфекционных осложнений аутоиммунной природы. Настоящий обзор предпринят с целью рассмотрения современных данных о структуре М-белков *Streptococcus pyogenes*, их функциональной активности, проявлении патогенности, генетической регуляции и методах *emm*-типирования.

Ключевые слова: *Streptococcus pyogenes*; М-белки; структура М-белков; молекулярный вес; Mga-регулон генов; связывание белков плазмы макроорганизма; неиммунное связывание иммуноглобулинов; М-белки в патологии; *emm*-типирование стрептококков.

M PROTEINS ARE THE MAJOR PATHOGENICITY FACTORS OF *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Larisa A. Burova, Alexander N. Suvorov, Artem A. Totolian

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Burova LA, Suvorov AN, Totolian AA. M proteins are the major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*. *Medical Academic Journal*. 2022;22(2):37–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ106990>

Received: 30.04.2022

Accepted: 21.05.2022

Published: 30.06.2022

M proteins are the major pathogenicity factors of the widespread and potentially deadly bacterial pathogen *Streptococcus pyogenes*. These proteins confer to bacteria resistance against innate and adaptive immune responses. The study of the M proteins of hemolytic streptococci group A and their involvement in pathology clearly indicates that strains of streptococci, for one reason or another devoid of M proteins are unable to multiply in the macroorganism and form a focus of infection. This circumstance in itself once again underlines the leading role of M proteins in the realization of its many properties and in the development of the infectious process. The ability of M proteins to recruit plasma proteins of the macroorganism is their significant pathogenetic properties. The most important is the nonimmune binding by M proteins of human immunoglobulins, because it participates in the suppression of phagocytosis, violations of bacterial opsonization and complement activation along the classical pathway, not to mention the possible involvement of this phenomenon in the genesis of post-infectious complications of autoimmune nature. This review summarizes the current data on the structure M proteins, their functional activity, manifestations of pathogenicity, genetic regulation and methods of *emm*-typing.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*; M proteins; protein structure; molecular weight; Mga-regulon of genes; binding of macroorganism plasma proteins; nonimmune binding of immunoglobulins; M proteins in pathology; *emm*-typing of streptococci.

Список сокращений

СГА — стрептококки группы А; СГА-инфекция — инфекционное заболевание, вызываемое стрептококками группы А; IgG и IgA — иммуноглобулины G и A; Mga-регулон — Multiple gene regulator of streptococcus group A (множественный регулятор гена стрептококка группы А); OF — фактор опалесценции — энзим, расщепляющий α-липопротеиды, вызывая опалесценцию сыворотки; MLST — мультилокусное секвенирование генов.

Введение

Streptococcus pyogenes (стрептококки серологической группы А — СГА) вызывают ряд гнойных инфекций у человека. В результате неэффективной антибактериальной терапии или ее отсутствия у 3–5 % людей, перенесших СГА-инфекцию, могут развиваться такие осложнения, как острая ревматическая лихорадка, ревматическое поражение сердца, острый постстрептококковый гломерулонефрит, и инвазивные осложнения: некротизирующий фасцит и миозит, септицемии и синдром токсического шока, высоко летальные из-за быстрого развития процесса и системного поражения органов (рис. 1). По последним оценкам, ежегодно в мире происходит по меньшей мере 517 000 смертей из-за заболеваний, вызываемых *S. pyogenes* [1, 2].

Способность *S. pyogenes* выживать в инфицированном организме связана с М-белками, которые обеспечивают микробу устойчивость к фагоцитозу полиморфноядерными лейкоцитами в отсутствие типоспецифических антител. М-негативные мутанты не способны выживать в крови [3]. Устойчивость макроорганизма к стрептококковой инфекции напрямую связана с наличием типоспецифических антител к М-белку [4, 5]. Поскольку существует >200 различных М-серотипов, человек может заразиться более чем одним типом стрептококка группы А в течение жизни [5]. Таким образом, М-белок — основной фактор, определяющий патогенность *S. pyogenes*. Впоследствии было обнаружено, что защита от заражения этими микроорганизмами зависела от присутствия антител, направленных на N-концевую область М-белка [6, 7], специфичный для М-типа сегмент молекулы [8, 9]. Известно, что область молекулы, ответственная за типовую специфичность СГА, ограничена примерно 50 аминокислотами на N-конце. Однако механизм, с помощью которого последовательность в этой области изменяется для получения нового серотипа, неизвестен [1].

Роль М-белка в патогенности *S. pyogenes* подробно рассмотрена в ряде обзоров [10–13].

М-белок впервые был идентифицирован R.C. Lancefield почти 90 лет назад [14]. В обзоре 1962 г. R.C. Lancefield [5] четко описала исследования, проведенные в течение 35-летнего периода, в которых этот белок определен как основной фактор вирулентности *S. pyogenes*.

Структура, функция, иммунохимия и особенности антигенной изменчивости М-белка СГА уникальны среди известных факторов патогенности белковой природы [15]. Все человеческие изоляты *S. pyogenes* экспрессируют

поверхностный М-белок, который при просмотре с помощью электронной микроскопии выглядит как пушок на теннисном мяче [1].

Цель обзора — рассмотреть современные данные о структуре М-белков СГА, строении белковой молекулы, методах их типирования, проявлениях патогенности, механизмах защиты и генетической регуляции.

Структура М-белка

М-белок локализуется на поверхности бактериальной клетки, закрепляясь через свою С-концевую область на клеточной стенке бактерии, придавая ей волокнистый вид. Фибриллы М-белка на всем протяжении скручены попарно в плотные α -спиральные структуры, выступающие на 500 ангстрем над клеточной стенкой и состоящие из 330–440 аминокислотных остатков [16, 17].

В экспериментах по исследованию синтеза и локализации М-белка на клеточной стенке микроба J. Swanson и соавт. [18] обнаружили, что после трипсинизации (для удаления существующего М-белка на живых стрептококках) вновь синтезированный М-белок при электронной микроскопии был впервые замечен на микробной клетке в месте вновь формирующейся перегородки. В экспериментах A. Raz и соавт. [20], осуществленных после классических экспериментов R.M. Cole и J.J. Hahn (1962 г. [19]), у трипсинизированных стрептококков, помещенных в свежую питательную среду на 10 мин, также выявили М-белок во вновь формирующейся перегородке. У стрептококков, исследованных после 40 мин или более инкубации, М-белок не наблюдался в положении «старой стенки», а это позволяет предположить: молекула М-белка образуется только там, где синтезируется новая клеточная стенка, что и подтверждают наблюдения J. Swanson и соавт. [18]. Эти результаты демонстрируют тесную взаимосвязь между регуляцией клеточного деления и закреплением М-белка на клеточной стенке микроба.

Особенность молекулы М-белка, как и многих поверхностных белков бактерий, — ее многодоменная структура. Так, было показано, что стрептококковый белок М6 состоит из четырех доменов: А, В, С и D (рис. 2) [1, 21]. Каждый домен А состоит из 14 аминокислот, где центральные блоки идентичны, а концевые блоки немного отличаются от центральных. Состоящие из 25 аминокислот каждый домен В расположен аналогично доменам А. Домены С, состоящие из 2,5 блоков по 42 аминокислоты в каждом, не так идентичны, как домены А и В. Есть также 4 коротких домена D, демонстрирующих

некоторую гомологию. Эти повторяющиеся сегменты составляют центральную область спирального стержня молекулы М-белка [16, 22]. Было показано, что рекомбинация внутри доменов вызывает изменение размера среди и внутри М-белков одного и того же и разных серотипов, даже у штаммов, выделенных из одной и той же вспышки [23–25]. Было высказано предположение, что это стратегия, с помощью которой микроорганизм может избежать иммунного распознавания макроорганизмом.

Изучение последовательности в области спирального стержня молекулы М-белка СГА серотипа М6 выявило повторяющуюся периодичность из 7 остатков неполярных аминокислот, характерную для α-спиральных белков, таких как тропомиозин и миозин млекопитающих. Как правило, молекулы α-спиральной белковой структуры построены из повторяющихся аминокислотных остатков (a–b–c–d–e–f–g), которые в положениях a и d становятся гидрофобными и образуют «ядра» в спиральной молекуле, а промежуточные аминокислоты в основном образуют саму структуру спирали [1]. В то время как М6 и молекулы ряда М-белков СГА соответствуют этому общему расположению аминокислот, другие М-белки несколько отличаются от этой конфигурации. Недавний анализ 1086 изолятов стрептококков из 31 страны, представляющих 175 типов М-белка, выявил различия в области центрального стержня молекулы, в некоторых случаях демонстрирующие меньшее количество повторов и, как следствие, более короткий стержень [26]. Было обнаружено, что домены А отсутствовали в большинстве М-белков, которые принадлежали к стрептококковым паттернам типа D и E. Штаммы паттернов А–С считаются «глочными», в то время как штаммы паттерна D относятся к «кожным». На изоляты паттерна E приходится почти равная доля вызываемых ими инфекций — верхних



Рис. 1. Типичный внешний вид *Streptococcus pyogenes* на поверхности 5 % кровяного агар после 18-часовой инкубации в аэробных условиях

Fig. 1. Typical appearance of *Streptococcus pyogenes* on the surface of 5% blood agar 18-hours incubation under aerobic conditions

дыхательных путей и кожи (52 и 42 % соответственно) [27].

J. Swanson и соавт. в 1969 г. впервые опубликовали электронные микрофотографии белка М на поверхности *S. pyogenes* [18]. Это было первое доказательством того, что молекула М-белка представляет собой удлиненную структуру. В случае М-белка именно его α-спиральная структура позволила провести такую визуализацию, хотя известно, что и другие белки находятся на поверхности стрептококковой клетки, однако они не были обнаружены в электронно-микроскопических препаратах. Таким образом, прямая визуализация поверхностных белковых молекул ограничена молекулами с определенными физико-химическими характеристиками.

Несмотря на несколько попыток кристаллизовать всю молекулу М-белка, был успешно кристаллизован только N-концевой фрагмент белка СГА типа М1, содержащий как А, так и В-повторы [28]. Анализ подтвердил

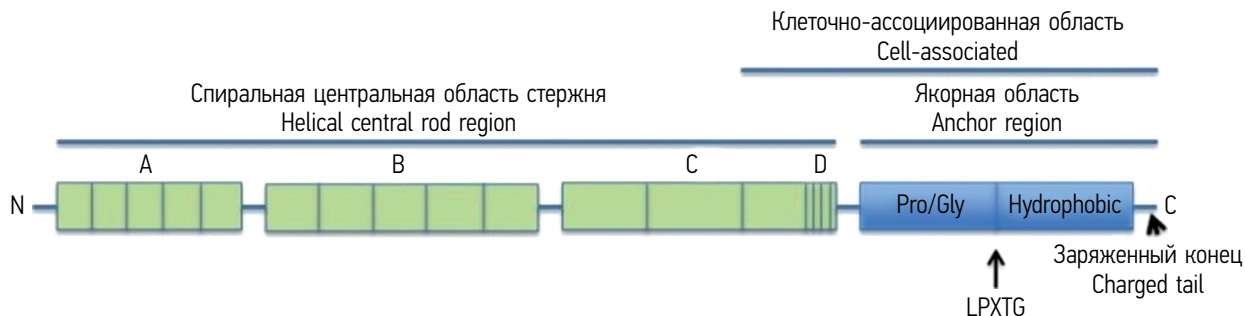


Рис. 2. Характеристика полной последовательности белка М6 *Streptococcus pyogenes* [1]. А, В, С и D — домены из которых состоит белок М6 *S. pyogenes*; N — концевой фрагмент М-белка; С — конец, область прикрепления М-белка к клеточной стенке микроба; LPXTG — якорная последовательность прикрепления М-белка

Fig. 2. Characterization of the complete sequence of *Streptococcus pyogenes* M6 protein [1]. The M6 protein of *S. pyogenes* consists of four domains: A, B, C and D; N — terminal fragment of the M protein; C is the region of attachment of the M protein to the cell wall of the microbe; LPXTG — anchor sequence pattern

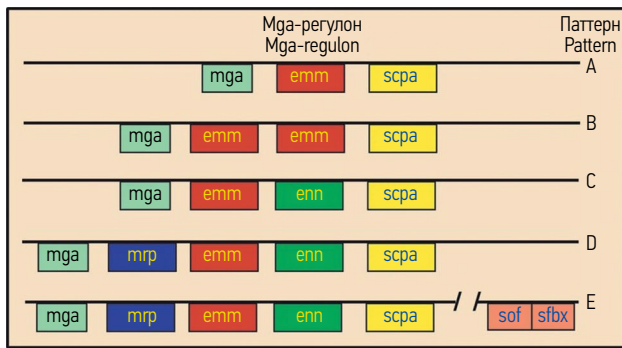


Рис. 3. Генетическая организация Mga-регулона *Streptococcus pyogenes* [35]: Mga — регулятор ряда генов СГА, наиболее заметные из них семейство М-белков, гены которых тандемно связаны: *emm* кодирует типоспецифический белок Емм, *mrp* и *enn* — М-подобные белки, *scpa* кодирует пептидазу С5а. Некоторые серотипы содержат только *mga*, *emm* и *scpa* (паттерн А). Другие серотипы содержат один или несколько оставшихся генов (паттерны В–Е)

Fig. 3. Genetic organization of the Mga-regulon of *Streptococcus pyogenes* [35]: Mga is a regulator of a number of GAS genes, the most notable of which are the family of M proteins whose genes are tandemly linked: *emm* encodes a type-specific EMM protein, *mrp* and *enn* encode M-like proteins, *scpa* encodes peptidase C5a. Some serotypes contain only *mga*, *emm* and *scpa* (pattern A). Other serotypes contain one or more remaining genes (patterns B–E)

наличие значительных отклонений в структуре α-спирали. Высокое структурное сходство α-спирали у М-белков СГА с тканевыми белками, такими как миозин и тропомиозин миокарда, а также с компонентами базальной мембраны капилляров почечных клубочков позволило ряду исследователей выдвинуть гипотезу о патогенетической роли перекрестно реагирующих антигенов СГА, в механизме развития аутоиммунных осложнений, обусловленных СГА-инфекцией [10, 29].

В настоящее время существуют убедительные данные о многих белках грамположительных бактерий, которые прикрепляются к клеточной стенке через их С-концевую область [1]. В С-концевой области все они имеют сходное расположение аминокислот. На С-конце находятся до семи заряженных аминокислот, которые состоят из смеси как отрицательно, так и положительно заряженных остатков. Непосредственно на конце этой коротко заряженной области находится сегмент из 15–22 преимущественно гидрофобных аминокислот, которых достаточно, чтобы охватить цитоплазматическую мембрану бактерии. Во всех исследованных М-белках по-

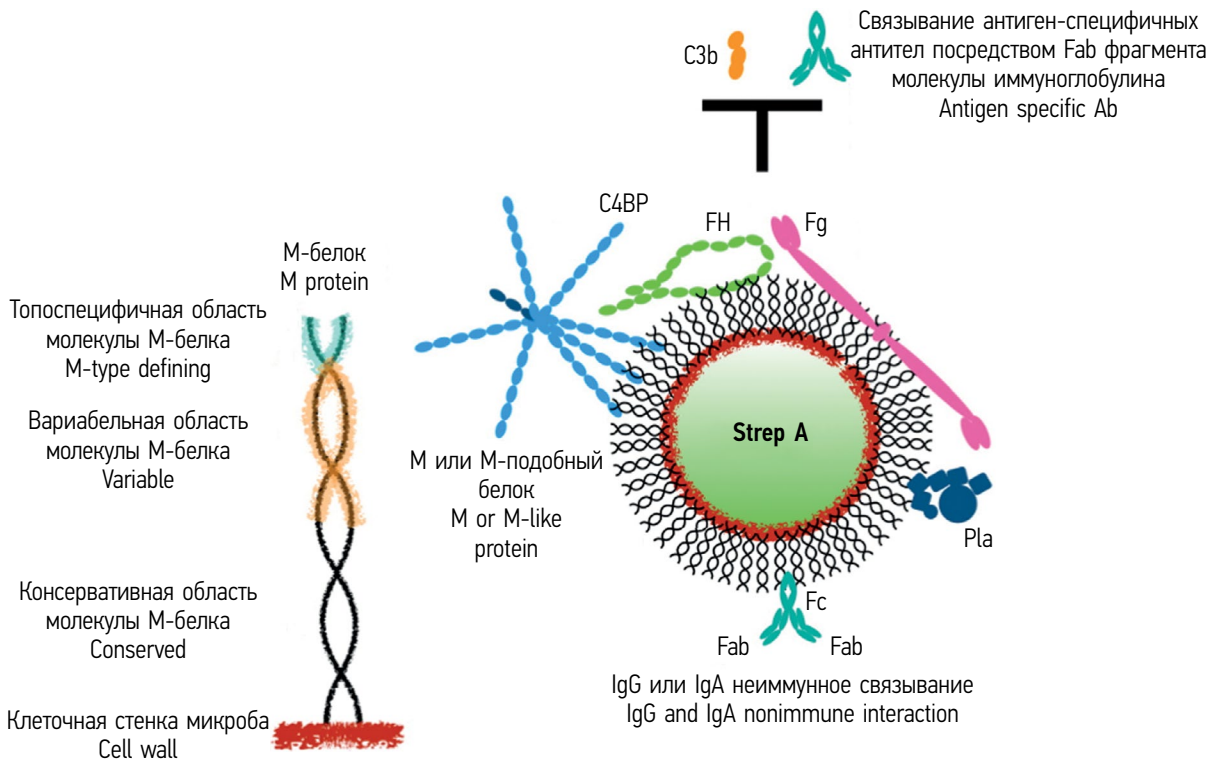


Рис. 4. Способность М и М-подобных белков *Streptococcus pyogenes* связывать белки плазмы человека [32]. Слева — схема молекулы М-белка, ковалентно прикрепленной к клеточной стенке микроба; справа — М и М-подобные белки на поверхности клеточной стенки стрептококка. М и М-подобные белки связывают неиммунным путем IgG и IgA человека, С4b-связывающий белок (С4BP), фактор Н (FH), фибриноген (Fg), плазминоген (Pla); они способны блокировать отложение опсоинов, таких как С3b и типоспецифические антитела

Fig. 4. The ability of M and M-like proteins *Streptococcus pyogenes* to bind human plasma proteins [32]. On the left is a diagram of the M protein molecule covalently attached to the streptococcal cell wall; on the right — M and M-like proteins on the surface of the streptococcal cell wall. M and M-like proteins bind non-immune human IgG and IgA, C4BP, factor H (FH), fibrinogen (Fg), plasminogen (Pla); they are also able to block the deposition of opsonins such as C3b and type-specific antibodies

следовательности, обнаруженные в гидрофобной и заряженной областях, необязательно идентичны, но химические характеристики аминокислот одинаковы.

Около восьми N-концевых аминокислот из гидрофобного домена представляют собой гептапептид, который посредством LPXTG якорной последовательности ковалентно «встроен» в клеточную стенку бактерий. Эта последовательность чрезвычайно консервативна среди всех исследованных белков с C-концевым прикреплением [30]. В то время как в положении 3 гептапептида происходит несколько аминокислотных замен (преимущественно A, Q, E, T, N, D, K и L), положения 1, 2, 4 и 5 сохраняются почти на 100 %. Сохранение этого гептапептида и высокая гомология в гидрофобных и заряженных областях предполагают, что механизм закрепления этих молекул на клеточной стенке бактериальной клетки также высоко консервативен. Экспрессия и закрепление поверхностных белков строго регулируются у *S. pyogenes*. Например, как упоминалось ранее, синтез M-белка происходит исключительно в перегородке [18–20] наряду с биосинтезом клеточной стенки [31]. Возникающее соединение синтеза M-белка и синтеза клеточной стенки приводит к тому, что вся поверхность клетки покрывается M-белком.

Прежние представления о СГА как носителях только одного M-белка со специфической функцией типового антигена сегодня сменились пониманием определяющей роли семейства M-белков и многообразия их функций в развитии стрептококковой патологии. Речь идет, как минимум, о трех белках M-семейства: E_{mm}, M_{gr} и E_{np} — ведущих факторах патогенности *S. pyogenes*. Белок E_{mm} встречается во всех штаммах СГА, между тем как два других белка, отнесенных к M-подобным белкам, присутствуют у 85 % всех изолятов СГА [32]. Все белки, относящиеся к семейству M-белков, кодируются генами Mga-регулона (Multiple gene regulator of group A streptococci) [33–36]. Пример генетической организации Mga-регулона *S. pyogenes* представлен на рис. 3 [35].

M-белок состоит из трех областей: гипервариабельной, вариабельной и консервативной (рис. 4, левая часть) [10, 32]. При этом белок E_{np} оказался менее вариабельным, чем E_{mm}. Еще менее вариабелен по аминокислотной последовательности белок M_{gr}. Из всех этих белков в штаммах СГА разных M-типов постоянно присутствует белок E_{mm}, кодируемый геном *emm*, принятый стандартом *emm*-генотипирования СГА [37]. Последовательности аминокислот в гипервариабельной части белка E_{mm} кодируют первые 90 пар нуклеотидов с 5'-конца гена *emm*;

в вариабельной части — следующие 60 пар нуклеотидов.

Изменение молекулярного веса — уникальное свойство молекулы стрептококкового M-белка. Используя перекрестно-реагирующие моноклональные антитела как зонд, определили молекулярный вес M-белка, выделенного путем солиubilизации клеточной стенки стрептококков фаголизинном, с последующим исследованием методом вестерн-блоттинга. Белок M, полученный из 20 различных серотипов, демонстрировал различия от 41 до 80 кДа по молекулярной массе, в зависимости от штамма стрептококка [23].

Такое же изменение молекулярного веса наблюдалось, когда аналогичным образом исследовали штаммы стрептококков одного и того же серотипа (M₆), выделенные в течение 40 лет. Это различие в размере может быть объяснено тем, что последовательность M-белка содержит обширные повторы как на уровне белка, так и на уровне ДНК. Длинные повторяющиеся последовательности ДНК, вероятно, служат субстратами для рекомбинационных изменений, вызывая делеции и дупликации в гене M-белка и приводя к образованию M-белков разного размера [1].

Функциональная активность M-белков

Одна из основных функций M-белка — обеспечение устойчивости микроба к элиминации средствами врожденного и адаптивного иммунитета. Формирование устойчивости определяется взаимодействием ряда белков плазмы человека с поверхностью клеток *S. pyogenes*, что препятствует опсонизации бактерий белком комплемента C3b и специфическими антителами. Это позволяет СГА избежать поглощения и последующего переваривания фагоцитами.

Таким образом, сегодня следует говорить об M и M-подобных белках, ответственных за выработку протективных антител, типовую специфичность иммунитета, защиту от фагоцитоза полиморфноядерными нейтрофилами, взаимодействие со многими белками плазмы человека. Устойчивость бактерий к фагоцитозу происходит при экранировании M-белков от связывания с Fab-фрагментами специфических антител и при блокаде активации комплемента.

M-белки могут связываться со многими белками плазмы «хозяина», механизм действия и структурное их взаимодействие с M-белками либо хорошо изучены, либо исследуются и в настоящее время. К числу плазменных белков, взаимодействующих со стрептококковыми M-белками, относятся иммуноглобулины G и A (IgG Fc- и IgA

Fc-связывание), кининоген, фибронектин, фибриноген, пламиноген, альбумин, белки системы комплемента, в том числе белок, связывающий C4b, фактор H, и др. [38]. Наиболее важно в биологии M и M-подобных белков — их взаимодействие с пятью основными плазменными белками (рис. 4, правая часть), это фибриноген (Fg, молекулярный вес 340 кДа) [39, 40] и C4b-связывающий белок (C4BP, 570 кДа) [41, 42]. Третий белок менее изучен, но его роль в патогенности СГА была показана на трансгенных мышках — это фактор H (FH, 150 кДа) [43, 44]. C4BP и FH, регуляторы активации комплемента, взаимодействуют с другими его белками для снижения уровня C3b с целью защиты собственных тканей хозяина от повреждения. C4BP и FH также конкурируют с опсонизирующими антителами, которые нацелены на их связывающие эпитопы на стрептококковом M-белке [45].

Следует отметить и фибриноген (Fg), белок свертывания крови длиной около 450 Å, который используется СГА как щит для блокировки депозиции компонентов комплемента [45–47]. Четвертый белок, рекрутируемый M-протеином в очаг инфекции, — компонент системы свертывания крови, пламиноген (Pla), который связывается непосредственно с M-белком бактерий [48, 49] или опосредованно через фибриноген. Пламиноген трансформируется в ферментативно активный пламин под действием стрептокиназы А. Было показано, что пламин способен вызывать протеолиз C3b-компонента комплемента, приводя к снижению уровня опсонизации бактерий и их фагоцитарного поглощения нейтрофилами [50]. Локализованный на бактериях пламин способствует переходу локальной стрептококковой инфекции в инвазивную [49, 51]. Наконец, пятая форма взаимодействия белков семейства M-протеинов с белками плазмы — их взаимодействие с Fc-фрагментом IgG и IgA [52–55]. Показано, что ряд типов стрептококковых M-белков связывают человеческие IgG, IgA или оба класса иммуноглобулинов. IgG в основном содержится в плазме, но может быть обнаружен и в лимфе, и (в незначительном количестве) на слизистых поверхностях, в то время как IgA — основной класс антител на слизистых оболочках [56].

Благодаря возможностям своей структуры M и M-подобные белки блокируют классический путь активации комплемента и одновременно подавляют уровень его C3b-белка в крови. Эти формы взаимодействия с белками плазмы не проходят бесследно как для бактерий, так и для организма «хозяина». В частности, связанные с микробной клеткой белки экранируют бактерии от опсонина (антитела и C3b-белок);

препятствуют фагоцитозу; способствуют формированию в организме очага инфекции; повышают адгезию бактерий на ткани; могут приводить к синтезу антител к указанным белкам, тем самым формируют сдвиги в белковых системах организма и повышают риск развития органной патологии.

Способность M-белков неиммунно связывать IgG [32, 54, 55], иммунные комплексы [57] и IgA [32, 52, 58, 59] определяется наличием у них рецепторов Fc γ и Fc α , различающихся по аминокислотной последовательности. Описаны три IgG- и один IgA-рецептор [32]. Стрептококковые белки семейства M-протеинов Emm, Mgp и Enp связывают как IgG, так и IgA, в то время как M-подобный белок (Acp) активен только в отношении IgA человека [32, 59].

Биологическое значение взаимодействия M и M-подобных белков СГА с иммуноглобулинами в инфицированном организме многопланово. Молекулы Fc-связанного иммуноглобулина блокируют опсонизацию бактерий. Помимо этого, «частокол» из Fc-связанного иммуноглобулина на поверхности бактерий участвует в их защите от фагоцитарного поглощения. Связывание микробными клетками плазменных белков может быть чревато их дисбалансом в макроорганизме. Показано также, что стрептококковые IgG Fc-связывающие штаммы способны при введении кроликам индуцировать синтез анти-IgG класса G [60–64], в итоге приводящий к высокой концентрации в крови циркулирующих IgG-содержащих иммунных комплексов. Все последствия этих событий и их роль в стрептококковой патологии еще далеки от полного изучения.

Штаммы *S. pyogenes*, не обладающие Fc-рецепцией, либо мутанты по данному признаку не вызывают указанных изменений. Повышение в крови концентрации иммунных комплексов типа IgG–анти-IgG и снижение темпа их утилизации может сопровождаться их тканевой депозицией и активацией комплемента, вызывающих локальное воспаление и последующее первичное повреждение в органах (сердце, почки). В надлежащих условиях первичное поражение способно перерасти в аутоиммунный процесс. Эта картина воспроизводится при моделировании в экспериментах на кроликах постстрептококкового гломерулонефрита [65–67], одного из наиболее распространенных аутоиммунных осложнений СГА-инфекций.

Перечисленные выше свойства стрептококковых M-белков варьируют в зависимости от принадлежности стрептококковых штаммов к различным M-белковым паттернам (A, B, C, D и E). К примеру, штаммы паттернов A, B и C связывают почти все перечисленные белки

плазмы, между тем как штаммы паттерна E (M-типы 4, 60, 63) — лишь альбумин, IgA и IgG, и вызываемые ими процессы могут осложниться IgA-нефропатией [68, 69]. Можно допустить, что связывание различных сочетаний белков плазмы — одно из проявлений способности СГА вызывать патологические процессы в разных органах и тканях. Понятно, что штаммы от асимптомных носителей СГА, имеющие делецию в промоторной области Mga-регулона [36], должны быть лишены способности синтезировать M-белки.

M-типы СГА условно подразделяют на «глочточные» и «кожные»; первые чаще вызывают скарлатину, ангину, тонзиллиты, фарингиты, вторые — пиодермии. Среди «кожных» возбудителей часто встречаются M-типы: 2, 4, 9, 11, 13, 22, 25, 28, 48, 49, 58–63, 66, 68. Они отличаются тем, что продуцируют липопротеиназу или фактор опалесценции (OF-фактор) — фермент, расщепляющий α -липопротеиды плазмы крови человека и ряда млекопитающих, вызывая опалесценцию сыворотки [70, 71]. OF-фактор служит вторым типовым антигеном СГА, и распределение штаммов по OF-специфичности коррелирует с таковой по M-типам [72, 73]. Инфекция, вызываемая этими штаммами, чаще осложняется постстрептококковым гломерулонефритом (PSGN) либо IgA-нефропатией. Многие из них условно называют «нефритогенными» в отличие от «ревматогенных», относящихся к «глочточным» M-типам (M1, M3, M5, M6, M18, M19, M24), являющимися OF-негативными M-типами, вызывающими заболевания верхних дыхательных путей и приводящими к ревматической лихорадке или ревмокардиту при несвоевременной либо неадекватной антибиотикотерапии. Большинство исследователей, однако, считает такое разделение условным [74], поскольку один и тот же M-тип (например, M1) может приводить как к острому постстрептококковому гломерулонефриту, так и к ревматическому поражению сердца.

По патогенезу постстрептококковых поражений сердца и почек в научной литературе накоплен значительный материал. Это процессы, при которых происходит переход инфекционного заболевания в иммунопатологическое состояние. Механизм аутоиммунных осложнений как следствия перенесенной СГА-инфекции и сегодня остается предметом научных дискуссий. Примером служат постстрептококковый гломерулонефрит (PSGN) и ревмокардит (RHD). Стрептококковые M-белки, ответственные за неиммунное связывание IgG, по-видимому, способны участвовать в патогенезе этих заболеваний [67]. Имеются достаточно убедительные экспериментальные доказательства такого

предположения, особенно в отношении патогенеза постстрептококкового гломерулонефрита [75, 76], IgA-нефропатии [68, 69] и инфекционного миокардита [77, 78]. Вместе с этим высокое структурное сходство M-белков СГА и тканевых белков хозяина, таких как миозин и тропомиозин, позволило выдвинуть гипотезу существования перекрестно-реагирующих антител, направленных против перечисленных выше белков человека, как возможную причину развития ревматической лихорадки и ревмокардита, связанных с инфекцией, вызываемой *S. pyogenes* [10, 29, 67].

Закономерен вопрос: может ли подобная «мимикрия» стать исходной причиной поражения конкретного органа? Если бы перекрестно-реагирующие антигены могли бы самостоятельно, без внешнего участия, инициировать повреждение ткани, то антимикробными иммунными сыворотками и иммунными сыворотками к соответствующим антигенам микроба можно было бы моделировать патологию в органах экспериментального животного. Однако такая возможность на сегодня вряд ли может считаться доказанной [76].

M-типирование

Распределение M-типов СГА по миру определяется климатическими и эпидемиологическими условиями регионов, плотностью населения в них и показателями коллективного иммунитета. Состав M-типов, циркулирующих в регионе, важно учитывать при конструировании профилактических вакцин на основе M-белков: он должен обновляться при смене M-типов [79].

Существующие лабораторные серологические тесты по M-типированию СГА (реакция преципитации в геле, бактерицидный, опсонофагоцитарный) обычно не используют для оценки напряженности иммунитета, но применяют для определения типовой специфичности анти-M-антител либо для получения штамма, обогащенного M-белком [80]. Наличие в образцах крови анти-M-антител разной типовой специфичности с высокой вероятностью указывают на невосприимчивость индивида к данному кругу M-типов СГА. Перечисленные выше тесты по M-типированию СГА относились к числу тестов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения [81], и использовались в ее референс-лабораториях практически до 2000 г. Существенный недостаток этих тестов — получение путем иммунизации животных широкого набора анти-M-сывороток к существовавшим на то время M-типам стрептококков группы A, что было под силу только крупным стрептококковым центрам, так как типоспецифические белки

Emm обладают слабой иммуногенностью [80]. Тип OF-позитивных штаммов СГА можно установить по способности анти-OF-сывороток к известным OF-типам подавлять активность фермента липопроотеиназы в реакции нейтрализации. Анти-OF-тест прост в постановке и может быть использован для выявления М-типа «кожных» штаммов в странах с жарким климатом, где OF-позитивные штаммы СГА наиболее распространены. В крови людей, потенциальных доноров типовых анти-OF-сывороток, долго сохраняется тот или иной «набор» антител. В связи с этим к интерпретации реакции нейтрализации следует подходить с осторожностью [70], используя лишь оттитрованные сыворотки. В идеале внедрение в практику OF- и анти-OF-тестов требует создания коммерческих тест-систем. В 80–90-х годах прошлого века это делали главным образом с исследовательской целью.

Ранее, до эры М- и OF-типирования, для определения принадлежности штаммов к СГА применяли Т-агглютинацию микробных клеток коммерческими наборами антисывороток к Т-белкам *S. pyogenes*. Сегодня этот тест практически не используется. Интерпретация его результатов нередко бывает сложна по той причине, что один и тот же Т-антиген мог присутствовать в разных М-типах, а конкретный М-тип мог содержать несколько Т-белков. Эту сложность удалось преодолеть путем составления кластеров М-типов, в которых встречался один и тот же либо комплекс тесно связанных Т-белков [81]. В настоящее время к Т-типированию прибегают редко, главным образом при трудностях определения М-типа, и его ожидает судьба многих методов диагностики прошлого. Определяющие для своего времени, они, сослужив немалую пользу, сменяются новыми, более точными и порой экспрессными технологиями.

Если сегодня известно около 200 генотипов *emm* СГА, то еще к 2000 г. было описано не более 100 М-серотипов. «Поправку» в генетическое разнообразие, необходимую с позиций эпидемиологии, внесли новые технологии. Типовый иммунитет к СГА должен определяться антителами к вариабельным участкам белков Emm [80]. Именно в этих областях М-белка происходит изменение антигенной специфичности, приводящей к формированию нового типа *emm*. В случаях если гипервариабельная нуклеотидная последовательность нового варианта оказывается гомологичной секвенсам известных типов *emm* меньше чем на 92 %, это становится основанием для регистрации нового типа *emm*. Новый подтип регистрируют при любых нуклеотидных заменах в области 60 пар нуклеотидов. Природа данного феномена интересна тем, что указывает на реальную возможность возник-

новения новых типов. Типирование по гену *emm* отличается высочайшей точностью. Оно позволяет установить единый для всех стран подход для типирования и определения набора генотипов СГА, доминирующих в каждом регионе, а также их связь со структурой стрептококковой заболеваемости. Генотипы *emm S. pyogenes*, не находящие условий для паразитирования, могут исчезнуть из циркуляции, как и генотипы, к которым сформировался коллективный иммунитет. При его снижении стрептококковые штаммы могут вновь возвращаться и находить новую нишу. Типичным примером служит серотип М1, который перестал высеваться в большинстве стран в 60-е годы прошлого века и вернулся в конце 80-х, вызывая высоколетальные инвазивные заболевания.

Система молекулярного *emm*-генотипирования *S. pyogenes* была создана на основе вариаций нуклеотидных последовательностей, которые кодируют вариабельные участки белков Emm. Эта система основана на амплификации и последующем нуклеотидном секвенировании фрагмента гена *emm* с помощью праймеров, соответствующих его консервативным участкам; гены *emm* кодируют М-белки и коррелируют с М-типами *S. pyogenes* по классификации Ленсфильд [80, 82]. Эта методология позволяет определить подтвержденную последовательность гена белка М (от *emm1* до *emm124*) и легко идентифицировать новые типы и подтипы последовательностей белка Emm. Молекулярное типирование с помощью секвенирования гена белка Emm превратилось в молекулярную методологию типирования *S. pyogenes* [83]. Большая база данных из более чем 200 различных последовательностей генов *emm* СГА доступна на веб-сайте CDC — Centers for Disease Control and Prevention [84].

Текущее определение типа основано на последовательности 90 нуклеотидов, которые кодируют 30 N-концевых аминокислотных остатков М-белка. Подтипы могут быть определены путем секвенирования 150 нуклеотидов, которые кодируют 50 N-концевых аминокислотных остатков М-белка. В связи с быстро растущей выявляемостью новых секвенированных штаммов *S. pyogenes* база данных постоянно растет. Однако еще не определено, являются ли новые М-белки, выявляемые исключительно с помощью секвенирования, функциональными. В большинстве случаев потенциальные антифагоцитарные или опсониногенные свойства этих белков до сих пор экспериментально не проверены [85].

Кроме того, следует отметить, что помимо *emm*-типирования, была разработана технология типирования СГА на основе мультилокус-

ного секвенирования генов домашнего хозяйства (MLST), служащего инструментом для углубленного эпиданализа и изучения популяционной генетической структуры микроорганизмов. В популяционных генетических исследованиях устойчивая связь между типом *emm* и MLST может быть продемонстрирована для изолятов, полученных с разницей в десятилетия и/или с разных континентов [27, 86]. ST-тип СГА определяют, сравнивая нуклеотидные последовательности внутренних областей 7 генов «домашнего хозяйства» разных штаммов, с целью выявления аллельного профиля этих генов и составления формулы ST-типа СГА [86]. Для этого используют полимеразную цепную реакцию с праймерами на следующие гены: глюкокиназы (*gki*), транспортного белка для глутамина (*gtr*), глутаматрацемазы (*murl*), белка репарации неправильно спаренных нуклеотидов (*mutS*), транскетазазы (*recP*), ксантинфосфорибозил-трансферазы (*xpt*) и ацетил-КоА-ацетилтрансферазы (*yigL*). Полученные в полимеразной цепной реакции амплификаты размером в 405–498 пар нуклеотидов используют для секвенирования и последующего сравнительного анализа генов. На сегодня обнаружено почти 600 ST-типов, то есть на каждый генотип *emm* в среднем приходится по три ST-типа, что указывает на высокий дискриминационный уровень данного подхода. Так, при типировании 212 штаммов СГА удалось выявить 33 генотипа *emm*; среди 28 из них обнаружены ST клоны либо клональные комплексы, вызывающие конкретную патологию; типы ST15 и ST28 были типичными для инвазивных форм СГА-инфекции. Метод MLST отличается очень высокой точностью и воспроизводимостью результатов [86].

Заключение

Исследование белков семейства М-протеинов *S. pyogenes* и их участия в патологии с очевидностью указывает на то, что штаммы СГА, по той или иной причине лишённые М-белков, не способны размножаться в макроорганизме и формировать очаг инфекции. Это обстоятельство само по себе еще раз подчеркивает ведущую роль М-белков в патогенности микроорганизма и реализации его многих свойств, в том числе в развитии инфекционного процесса. Не умаляя значения остальных свойств М-белков, на наш взгляд, особого внимания заслуживает феномен неиммунного Fc-связывания иммуноглобулинов, ибо он участвует в подавлении фагоцитоза, нарушениях опсонизации бактерий и активации комплемента по классическому пути, не говоря о возможной причастности этого феномена к генезу постинфекционных

осложнений. Особого внимания заслуживает взаимодействие Fc-рецепции с иммунной системой, поскольку все события, преимущественно на начальных этапах, разворачиваются на поверхности глоточного лимфатического кольца и при доминировании неиммунного связывания иммуноглобулинов над иммунным. Следует помнить, что в очаге инфекции продолжается постоянное и интенсивное деление бактериальных клеток, и что СГА синтезируют не менее трех иммуноглобулин-деградирующих ферментов: IgG-деградирующий фермент — IdeS, эндогликозидазу — EndoS и экзотоксин В — SPEB, расщепляющие γ -цепь нативного IgG в шарнирной области молекулы [87, 88]. Данная область отличается от сайта расщепления папаином [89, 90]. При этом образуются фрагменты IgG, которые в совокупности, помимо существующего очага бактериальных антигенов, создадут выраженный очаг аутоантигенного стимула, вызывающий синтез антител к этим фрагментам, а по существу — аутоантител к IgG. Все это в полной мере объясняет появление в крови больных анти-IgG и их комплексов — возможных индукторов постинфекционных процессов в сердце и почках. Масштаб этой проблемы выходит за рамки настоящей статьи: она представлена авторами в отдельном обзоре [67].

Дополнительная информация

Источник финансирования. Обзор написан в рамках государственного задания ФГБНУ «ИЭМ» по теме FGWG-2022-0010 «Направленное изменение микробиоты человека как средство профилактики и лечения социально значимых заболеваний» (рег. № 122020300194-0).

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объектов животных и людей.

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 и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.А. Бурова — структура обзора, сбор литературы, авторство разделов: «введение», «структура М-белков», «функциональная активность М-белков», списка литературы; А.Н. Суворов — авторство раздела «М-типирование», подбор литературы по Mga-регулону генов стрептококков, редактирование; А.А. Толоян — авторство раздела «заклучение», общая редакция.

Additional information

Funding sources. The review was written as part of the state task of the Federal State Budgetary Scientific Institution “IEM” on the topic FGWG-2022-0010 “Directed change in the human microbiota as a means of preventing and treating socially significant diseases” (reg. No. 122020300194-0).

Compliance with ethical standards. This article does not contain any studies using animals and humans as subjects.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors’ contribution. All authors have made a significant contribution to the development of the concept and preparation of the article, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *L.A. Burova* — structure of the review, collection of literature, authorship of the sections: “introduction”, “structure of M proteins”, “functional activity of M proteins”, list of references; *A.N. Suvorov* — author of the section “M typing”, selection of literature on the Mga-regulon of streptococcal genes, editing; *A.A. Totolian* — authorship of the “conclusion” section, general edition.

Список литературы

- Fischetti V.A. M Protein and other surface proteins on streptococci // *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City: University of Oklahoma, Health Sciences Center, 2016.
- Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases // *Lancet Infect. Dis.* 2005. Vol. 5, No. 11. P. 685–694. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X
- Maxted W.R. The indirect bactericidal test as a means of identifying antibody to the M antigen of *Streptococcus pyogenes* // *Br. J. Exp. Pathol.* 1956, Vol. 37, No. 4. P. 415–422.
- Lancefield R.C. Persistence of type-specific antibodies in man following infection with group A streptococci // *J. Exp. Med.* 1959. Vol. 110, No. 2. P. 271–292. DOI: 10.1084/jem.110.2.271
- Lancefield R.C. Current knowledge of the type-specific M antigens of group A streptococci // *J. Immunol.* 1962. Vol. 89, No. 3. P. 307–313.
- Cunningham M.W., Beachey E.H. Peptic digestion of streptococcal M protein. I. Effect of digestion at suboptimal pH upon the biological and immunological properties of purified M protein extracts // *Infect. Immun.* 1974. Vol. 9, No. 2. P. 244–248. DOI: 10.1128/iai.9.2.244-248.1974
- Beachey E.H., Campbell G.L., Ofek I. Peptic digestion of streptococcal M protein. II. Extraction of M antigen from group A streptococci with pepsin // *Infect. Immun.* 1974. Vol. 9, No. 5. P. 891–896. DOI: 10.1128/iai.9.5.891-896.1974
- Beachey E.H., Seyer J.M., Dale J.B. et al. Type-specific protective immunity evoked by synthetic peptide of *Streptococcus pyogenes* M protein // *Nature.* 1981. Vol. 292, No. 5822. P. 457–459. DOI: 10.1038/292457a0
- Dale J.B., Seyer J.M., Beachey E.H. Type-specific immunogenicity of a chemically synthesized peptide fragment of type 5 streptococcal M protein // *J. Exp. Med.* 1983. Vol. 158, No. 5. P. 1727–1732. DOI: 10.1084/jem.158.5.1727
- Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections // *Clin. Microbiol. Rev.* 2000. Vol. 13, No. 3. P. 470–511. DOI: 10.1128/CMR.13.3.470
- Smeesters P.R., McMillan D.J., Sriprakash K.S. The streptococcal M protein: a highly versatile molecule // *Trends Microbiol.* 2010. Vol. 18, No. 6. P. 275–282. DOI: 10.1016/j.tim.2010.02.007
- Walker M.J., Barnett T.C., McArthur J.D. et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A streptococcus // *Clin. Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 27. P. 264–301. DOI: 10.1128/CMR.00101-13
- Frost H.R., Sanderson-Smith M., Walker M. et al. Group A streptococcal M-like proteins: From pathogenesis to vaccine potential // *FEMS Microbiol. Rev.* 2018. Vol. 42, No. 2. P. 193–204. DOI: 10.1093/femsre/fux057
- Lancefield R.C. The antigenic complex of *Streptococcus hemolyticus*: I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of *Streptococcus hemolyticus* // *J. Exp. Med.* 1928. Vol. 47, No. 1. P. 91–103. DOI: 10.1084/jem.47.1.91
- Fischetti V.A. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior // *Clin. Microbiol. Rev.* 1989. Vol. 2, No. 3. P. 285–314. DOI: 10.1128/CMR.2.3.285
- Phillips G.N., Flicker P.F., Cohen C. et al. Streptococcal M protein: alpha-helical coiled-coil structure and arrangement on the cell surface // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981. Vol. 78, No. 8. P. 4689–4693. DOI: 10.1073/pnas.78.8.4689
- Stewart C.M., Buffalo C.Z., Valderrama J.A. et al. Coiled-coil destabilizing residues in the group A Streptococcus M1 protein are required for functional interaction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. Vol. 113, No. 34. P. 9515–9520. DOI: 10.1073/pnas.1606160113
- Swanson J., Hsu K.C., Gotschlich E.C. Electron microscopic studies on streptococci. I. M antigen // *J. Exp. Med.* 1969. Vol. 130, No. 5. P. 1063–1091. DOI: 10.1084/jem.130.5.1063
- Cole R.M., Hahn J.J. Cell wall replication in *Streptococcus pyogenes* // *Science.* 1962. Vol. 135, No. 3505. P. 722–724. DOI: 10.1126/science.135.3505.722
- Raz A., Talay S.R., Fischetti V.A. Cellular aspects of the distinct M protein and SfbI anchoring pathways in *Streptococcus pyogenes* // *Mol. Microbiol.* 2012. Vol. 84, No. 4. P. 631–647. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2012.08047.x
- Hollingshead S.K., Fischetti V.A., Scott J.R. Complete nucleotide sequence of type 6 M protein of the group A streptococcus: repetitive structure and membrane anchor // *J. Biol. Chem.* 1986. Vol. 261, No. 4. P. 1677–1686.
- Fischetti V.A., Parry D.A., Trus B.L. et al. Conformational characteristics of the complete sequence of group A streptococcal M6 protein // *Proteins.* 1988. Vol. 3, No. 1. P. 60–69. DOI: 10.1002/prot.340030106
- Fischetti V.A., Jones K.F., Scott J.R. Size variation of the M protein in group A streptococci // *J. Exp. Med.* 1985. Vol. 161, No. 6. P. 1384–1401. DOI: 10.1084/jem.161.6.1384
- Fischetti V.A., Jarymowycz M., Jones K.F., Scott J.R. Streptococcal M protein size mutants occur at high frequency within

- a single strain // *J. Exp. Med.* 1986. Vol. 164, No. 4. P. 971–980. DOI: 10.1084/jem.164.4.971
25. Hollingshead S.K., Fischetti V.A., Scott J.R. Size variation in group A streptococcal M protein is generated by homologous recombination between intragenic repeats // *Mol. Gen. Genet.* 1987. Vol. 207, No. 2–3. P. 196–203. DOI: 10.1007/BF00331578
 26. McMillan D.J., Drèze P.A., Vu T. et al. Updated model of group A *Streptococcus* M proteins based on a comprehensive worldwide study // *Clin. Microbiol. Infect.* 2013. Vol. 19, No. 5. P. E222–E229. DOI: 10.1111/1469-0691.12134
 27. Bessen D.E. Molecular basis of serotyping and the underlying genetic organization of *Streptococcus pyogenes* // *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City: University of Oklahoma, Health Sciences Center, 2016.
 28. McNamara C., Zinkernagel A.S., Macheboeuf P. et al. Coiled-coil irregularities and instabilities in group A *Streptococcus* M1 are required for virulence // *Science*. 2008. Vol. 319, No. 5868. P. 1405–1408. DOI: 10.1126/science.1154470
 29. Rafeek R.A.M., Sikder S., Hamlin A.S. et al. Requirements for a robust animal model to investigate the disease mechanism of autoimmune complications associated with ARF/RHD // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. P. 675339. DOI: 10.3389/fcsm.2021.675339
 30. Fischetti V.A., Pancholi V., Schneewind O. Conservation of a hexapeptide sequence in the anchor region of surface proteins of Gram-positive cocci // *Mol. Microbiol.* 1990. Vol. 4, No. 9. P. 1603–1605. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1990.tb02072.x
 31. Raz A., Fischetti V.A. Sortase A localizes to distinct foci on the *Streptococcus pyogenes* membrane // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105, No. 47. P. 18549–18554. DOI: 10.1073/pnas.0808301105
 32. Mills J.O., Ghosh P. Nonimmune antibody interactions of Group A *Streptococcus* M and M-like proteins // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17, No. 2. P. e1009248. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009248
 33. Heath D.G., Cleary P.P. Fc-receptor and M protein genes of group A streptococci are products of gene duplication // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. Vol. 86, No. 12. P. 6172–6176. DOI: 10.1073/pnas.86.12.4741
 34. Whatmore A.M., Kehoe M.A. Horizontal gene transfer in the evolution of group A streptococcal *emm*-like genes: gene mosaics and variation in Vir regulons // *Mol. Microbiol.* 1994. Vol. 11, No. 2. P. 363–374. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00316.x
 35. Courtney H.S., Ofek I., Penfound T. et al. Relationship between expression of the family of M proteins and lipoteichoic acid to hydrophobicity and biofilm formation in *Streptococcus pyogenes* // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, No. 1. P. e4166. DOI: 10.1371/journal.pone.0004166
 36. Flores A.R., Olsen R.J., Wunsche A. et al. Natural variation in the promoter of the gene encoding the Mga regulator alters host-pathogen interaction in group A *Streptococcus* carrier strains // *Infect. Immun.* 2013. Vol. 81, No. 11. P. 4128–4138. DOI: 10.1128/IAI.00405-13
 37. Facklam R., Beall B., Efstratiou A. et al. *emm* typing and validation of provisional M types for group A streptococci // *Emerg. Infect. Dis.* 1999. Vol. 5, No. 2. P. 247–253. DOI: 10.3201/eid0502.990209
 38. Бурова Л.А., Тоголян А.А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes* // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, № 1. С. 33–50. DOI: 10.15789/2220-7619-MPF-1723
 39. Carlsson F., Sandin C., Lindahl G. Human fibrinogen bound to *Streptococcus pyogenes* M protein inhibits complement deposition via the classical pathway // *Mol. Microbiol.* 2005. Vol. 56, No. 1. P. 28–39. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04527.x
 40. Macheboeuf P., Buffalo C., Fu C.Y. et al. Streptococcal M1 protein constructs a pathological host fibrinogen network // *Nature*. 2011. Vol. 472, No. 7341. P. 64–68. DOI: 10.1038/nature09967
 41. Berggard K., Johnsson E., Morfeldt E. et al. Binding of human C4BP to the hypervariable region of M protein: a molecular mechanism of phagocytosis resistance in *Streptococcus pyogenes* // *Mol. Microbiol.* 2001. Vol. 42, No. 2. P. 539–551. DOI: 10.1046/j.1365-2958
 42. Buffalo C.Z., Bahn-Suh A.J., Hirakis S.P. et al. Conserved patterns hidden within group A *Streptococcus* M protein hypervariability recognize human C4b-binding protein // *Nat. Microbiol.* 2016. Vol. 1. P. 16155. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.155
 43. Nilson B.H., Frick I.M., Akesson P. et al. Structure and stability of protein H and the M1 protein from *Streptococcus pyogenes*. Implications for other surface proteins of grampositive bacteria // *Biochemistry*. 1995. Vol. 34, No. 41. P. 13688–13698. DOI: 10.1021/bi00041a051
 44. Ermert D., Weckel A., Agarwal V. et al. Binding of complement inhibitor C4b-binding protein to a highly virulent *Streptococcus pyogenes* M1 strain is mediated by protein H and enhances adhesion to and invasion of endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288, No. 45. P. 32172–32183. DOI: 10.1074/jbc.M113.502955
 45. Kollman J.M., Pandi L., Sawaya M.R. et al. Crystal structure of human fibrinogen // *Biochemistry*. 2009. Vol. 48, No. 18. P. 3877–3886. DOI: 10.1021/bi802205g
 46. Sandin C., Carlsson F., Lindahl G. Binding of human plasma proteins to *Streptococcus pyogenes* M protein determines the location of opsonic and non-opsonic epitopes // *Mol. Microbiol.* 2006. Vol. 59, No. 1. P. 20–30. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04913
 47. Carlsson F., Sandin C., Lindahl G. Human fibrinogen bound to *Streptococcus pyogenes* M protein inhibits complement deposition via the classical pathway // *Mol. Microbiol.* 2005. Vol. 56, No. 1. P. 28–39. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04527.x
 48. Berge A., Sjobring U. PAM, a novel plasminogen-binding protein from *Streptococcus pyogenes* // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268, No. 34. P. 25417–25424.
 49. Sun H., Ringdahl U., Homeister J.W. et al. Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection // *Science*. 2004. Vol. 305, No. 5688. P. 1283–1286. DOI: 10.1126/science.1101245
 50. Ly D., Taylor J.M., Tsatsaronis J.A. et al. Plasmin(ogen) acquisition by group A *Streptococcus* protects against C3b-mediated neutrophil killing // *J. Innate. Immun.* 2014. Vol. 6, No. 2. P. 240–250. DOI: 10.1159/000353754
 51. Cole J.N., McArthur J.D., McKay F.C. et al. Trigger for group A streptococcal MIT1 invasive disease // *FASEB J.* 2006. Vol. 20, No. 10. P. 1745–1747. DOI: 10.1096/fj.06-5804fje
 52. Bessen D.E. Localization of immunoglobulin A-binding sites within M or M-like proteins of group A streptococci // *Infect. Immun.* 1994. Vol. 62, No. 5. P. 1968–1974. DOI: 10.1128/IAI.62.5.1968-1974
 53. Johnsson E., Andersson G., Lindahl G., Heden L.O. Identification of the IgA-binding region in streptococcal protein Arp // *J. Immunol.* 1994. Vol. 153, No. 8. P. 3557–3564.

54. Kronvall G. A surface component in group A, C and G streptococci with non-immune reactivity for immunoglobulin G // *J. Immunol.* 1973. Vol. 111, No. 5. P. 1401–1406.
55. Lindahl G., Stenberg L. Binding of IgA and/or IgG is a common property among clinical isolates of group A streptococci // *Epidemiol. Infect.* 1990. Vol. 105, No. 1. P. 87–93. DOI: 10.1017/s0950268800047683
56. Horton R.E., Vidarsson G. Antibodies and their receptors: different potential roles in mucosal defense // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 200. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00200
57. Burova L., Pigarevsky P., Duplik N. et al. Immune complex binding *Streptococcus pyogenes* type M12/emm12 in experimental glomerulonephritis // *J. Med. Microbiol.* 2013. Vol. 62, No. Pt 9. P. 1272–1280. DOI: 10.1099/jmm.0.059.196-0
58. Christensen P., Oxelius V.-A. A reaction between some streptococci and IgA myeloma proteins // *Acta Path. Microbiol. Scand. Sec. C.* 1975. Vol. 83C, No. 3. P. 184–188. DOI: 10.1111/J.1699-0463.1975.TB01624.X
59. Lindahl G. An Odyssey in word of M proteins // *Perspectives on receptors and resistance.* Ed. by G. Kronvall. Stockholm, 2013. P. 13–23.
60. Barabas A.Z., Cole C.D., Lafreniere R., Weir D.M. Immunopathological events initiated and maintained by pathogenic IgG autoantibodies in an experimental autoimmune kidney disease // *Autoimmunity.* 2012. Vol. 45, No. 7. P. 495–509. DOI: 10.3.109/089.934.2012.70281216
61. Burova L.A., Schalen C., Koroleva I.V., Svensson M.-L. Role of group A streptococcal IgG Fc-receptor in induction of anti-IgG by immunization in rabbit // *FEMS Microbiol. Immunol.* 1989. Vol. 47. P. 443–448. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1989.tb02435.x
62. Lebrun L., Pillot J., Grangeot-Keros L. Significance of anti-IgG antibodies obtained by immunization of rabbits with same streptococcal strains // *Ann. Immunol. (Paris).* 1982. Vol. 133C, No. 1. P. 45–56. DOI: 10.1016/0769-2625(82)90005-8
63. Grubb R., Burova L., Hultquist R. et al. Anti-IgG-allotypic specificities of spontaneously occurring anti-immunoglobulins // *Antibodies- protective, destructive and regulatory role.* Ed. by F. Milgrome, C. Abeyounis, B. Albin. Karger: Basel, 1985. P. 224–233.
64. Burova L.A., Christensen P., Grubb R. et al. Anti-immunoglobulins in experimental streptococcal immunization: relation to bacterial growth conditions and Fc-receptors // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. C.* 1985. Vol. 93, No. 1. P. 19–23. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1985.tb02916.x
65. Burova L., Therne A., Pigarevsky P. et al. Role of group A streptococcal IgG-binding proteins in triggering experimental glomerulonephritis in the rabbit // *APMIS.* 2003. Vol. 111, No. 10. P. 955–962. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1111007
66. Burova L.A., Pigarevsky P.V., Seliverstova V.G. et al. Experimental poststreptococcal glomerulonephritis elicited by IgG Fc-binding M family proteins and blocked by IgG Fc-fragment // *APMIS.* 2012. Vol. 120, No. 3. P. 221–230. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2011.02826.x
67. Бурова Л.А., Суворов А.Н., Тотолян А.А. *Streptococcus pyogenes*: феномен неиммунного связывания иммуноглобулинов человека и его роль в патологии // *Медицинская иммунология.* 2022. Т. 24, № 2. С. 217–234. DOI: 10.15789/1563-0625-SPP-2450
68. Бурова Л.А., Пигаревский П.В., Снегова В.А. и др. Нефритогенность IgA-связывающих *Streptococcus pyogenes*. Моделирова-
ние IgA-гломерулонефрита // *Медицинская иммунология.* 2016. Т. 18, № 3. С. 221–230. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-3-221-230
69. Schmitt R., Stähl A., Olin A. et al. The combined role of galactose-deficient IgA1 and Streptococcal IgA-binding m protein in inducing IL-6 and c3 secretion from human mesangial cells: implications for IgA nephropathy // *J. Immunol.* 2014. Vol. 193, No. 1. P. 317–326. DOI: 10.4049/jimmunol.1302249
70. Iontova I.M., Totolian A.A. Lipoproteinase of group A streptococci and the antibodies in human sera // *Zentralbl. Bakteriol. Orig. A.* 1975. Vol. 233, No. 4. P. 452–463.
71. Courtney H.S., Pownall H.J. The structure and function of serum opacity factor: a unique streptococcal virulence determinant that targets high-density lipoproteins // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. Vol. 2010. P. 956071. DOI: 10.1155/2010/956071
72. Haanes E.J., Heath D.G., Cleary P.P. Architecture of the vir regulons of group A streptococci parallel opacity factor phenotype and M protein class // *J. Bacteriol.* 1992. Vol. 174, No. 15. P. 4967–4976. DOI: 10.1128/jb.174.15.4967-4976.1992
73. Beall B., Gherardi G., Lovgren M. et al. *emm* and *sof* gene sequence variation in relation to serological typing of opacity factor positive group A streptococci // *Microbiology (Reading).* 2000. Vol. 146, (Pt 5). P. 1195–1209. DOI: 10.1099/00221287-146-5-1195
74. Martin D.R. Rheumatogenic and nephritogenic group A streptococci. Myth or reality? An opening lecture // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997. Vol. 418. P. 21–27.
75. Тотолян А.А., Бурова Л.А. Fc-рецепторные белки *Streptococcus pyogenes* и патогенез постинфекционных осложнений (критический обзор) // *ЖМЭИ.* 2014. № 3. С. 78–91.
76. Тотолян А.А., Бурова Л.А., Пигаревский П.В. Экспериментальный постстрептококковый гломерулонефрит. Санкт-Петербург: Человек, 2019.
77. Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V. et al. Myocardial tissue damage in rabbits injected with group A streptococci, types M1 and M22. Role of bacterial immunoglobulin-binding surface proteins // *APMIS.* 2005. Vol. 113. P. 21–30. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130104.x
78. Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V. et al. Induction of myocarditis in rabbits injected with group A streptococci // *Indian. J. Med. Res.* 2004. Vol. 119 (Suppl.). P. 183–184.
79. Smeester P.R., Mardulyn P., Vergison A. et al. Genetic diversity of group A *Streptococcus* M protein: implications for typing and vaccine development // *Vaccine.* 2008. Vol. 26, No. 46. P. 5835–5842. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.08.037
80. Lannergard J., Gustafson M., Waldemarsson J. et al. The hypervariable region of *Streptococcus pyogenes* M protein escapes antibody attack by antigenic variation and weak immunogenicity // *Cell. Host. Microb.* 2011. Vol. 10, No. 2. P. 147–157. DOI: 10.1016/j.chom.2011.06.011
81. Джонсон Д.Р., Каплан Э.Л., Срамек Я. и др. Лабораторная диагностика инфекций, вызванных стрептококками группы А. ВОЗ: Женева, 1998.
82. Facklam R.F., Martin D.R., Lovgren M. et al. Extension of the Lancefield classification for group A streptococci by addition of 22 new M protein gene sequence types from clinical isolates: emm103 to emm124 // *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34, No. 1. P. 28–38. DOI: 10.1086/324621
83. McGregor K.F., Spratt B.G., Kalia A. et al. Multilocus sequence typing of *Streptococcus pyogenes* representing most

- known *emm* types and distinctions among subpopulation genetic structures // *J. Bacteriol.* 2004. Vol. 186, No. 13. P. 4285–4294. DOI: 10.1128/JB.186.13.4285-4294.2004
84. Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/strepla/groupa-strep/index.html>
85. Spellerberg B., Brandt C. Laboratory Diagnosis of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococci) // *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Ed. by J.J. Ferretti, D.L. Stevens, V.A. Fischetti. Oklahoma City: University of Oklahoma, Health Sciences Center, 2016.
86. Enright M.C., Spratt B.G., Kalia A. et al. Multilocus sequence typing of *Streptococcus pyogenes* and the relationships between *emm* type and clone // *Infect. Immun.* 2001. Vol. 69, No. 4. P. 2416–2427. DOI: 10.1128/IAI.69.4.2416-2427.2001
87. Yang R., Otte M.A., Hellmark T. et al. Successful treatment of experimental glomerulonephritis with IdeS and EndoS, IgG-degrading streptococcal enzymes // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25, No. 8. P. 2479–2486. DOI: 10.1093/ndt/gfq115
88. Segelmark M., Björck L. Streptococcal enzymes as precision tools against pathogenic IgG autoantibodies in small vessel vasculitis // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2165. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02165
89. Collin M., Olsén A. Effect of SpeB and EndoS from *Streptococcus pyogenes* on human immunoglobulins // *Infect. Immun.* 2001. Vol. 69, No. 11. P. 7187–7189. DOI: 10.1128/IAI.69.11.7187-7189.2001
90. Collin M., Olsén A. EndoS, a novel secreted protein from *Streptococcus pyogenes* with endoglycosidase activity on human IgG // *EMBO J.* 2001. Vol. 20, No. 12. P. 3046–3055. DOI: 10.1093/emboj/20.12.3046
- cus pyogenes* M protein. *Nature.* 1981;292(5822):457–459. DOI: 10.1038/292457a0
9. Dale JB, Seyer JM, Beachey EH. Type-specific immunogenicity of a chemically synthesized peptide fragment of type 5 streptococcal M protein. *J Exp Med.* 1983;158(5):1727–1732. DOI: 10.1084/jem.158.5.1727
10. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):470–511. DOI: 10.1128/CMR.13.3.470
11. Smeesters PR, McMillan DJ, Sriprakash KS. The streptococcal M protein: a highly versatile molecule. *Trends Microbiol.* 2010;18(6):275–282. DOI: 10.1016/j.tim.2010.02.007
12. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A streptococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):264–301. DOI: 10.1128/CMR.00101-13
13. Frost HR, Sanderson-Smith M, Walker M, et al. Group A streptococcal M-like proteins: From pathogenesis to vaccine potential. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(2):193–204. DOI: 10.1093/femsre/fux057
14. Lancefield RC. The antigenic complex of *Streptococcus hemolyticus*: I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of *Streptococcus hemolyticus*. *J Exp Med.* 1928;47(1):91–103. DOI: 10.1084/jem.47.1.91
15. Fischetti VA. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. *Clin Microbiol Rev.* 1989;2(3):285–314. DOI: 10.1128/CMR.2.3.285
16. Phillips GN, Flicker PF, Cohen C, et al. Streptococcal M protein: alpha-helical coiled-coil structure and arrangement on the cell surface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981;78(8):4689–4693. DOI: 10.1073/pnas.78.8.4689
17. Stewart CM, Buffalo CZ, Valderrama JA, et al. Coiled-coil destabilizing residues in the group A Streptococcus M1 protein are required for functional interaction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(34):9515–9520. DOI: 10.1073/pnas.1606160113
18. Swanson J, Hsu KC, Gotschlich EC. Electron microscopic studies on streptococci. I. M antigen. *J Exp Med.* 1969;130(5):1063–1091. DOI: 10.1084/jem.130.5.1063
19. Cole RM, Hahn JJ. Cell wall replication in *Streptococcus pyogenes*. *Science.* 1962;135(3505):722–724. DOI: 10.1126/science.135.3505.722
20. Raz A, Talay SR, Fischetti VA. Cellular aspects of the distinct M protein and SfbI anchoring pathways in *Streptococcus pyogenes*. *Mol Microbiol.* 2012;84(4):631–647. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2012.08047.x
21. Hollingshead SK, Fischetti VA, Scott JR. Complete nucleotide sequence of type 6 M protein of the group A streptococcus: repetitive structure and membrane anchor. *J Biol Chem.* 1986;261(4):1677–1686.
22. Fischetti VA, Parry DA, Trus BL, et al. Conformational characteristics of the complete sequence of group A streptococcal M6 protein. *Proteins.* 1988;3(1):60–69. DOI: 10.1002/prot.340030106
23. Fischetti VA, Jones KF, Scott JR. Size variation of the M protein in group A streptococci. *J Exp Med.* 1985;161(6):1384–1401. DOI: 10.1084/jem.161.6.1384
24. Fischetti VA, Jarymowycz M, Jones KF, Scott JR. Streptococcal M protein size mutants occur at high frequency within a single strain. *J Exp Med.* 1986;164(4):971–980. DOI: 10.1084/jem.164.4.971
25. Hollingshead SK, Fischetti VA, Scott JR. Size variation in group A streptococcal M protein is generated by homologous

References

- Fischetti VA. M Protein and other surface proteins on streptococci. In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. J.J. Ferretti, D.L. Stevens, V.A. Fischetti, editors. Oklahoma City: University of Oklahoma, Health Sciences Center; 2016.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685–694. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X
- Maxted WR. The indirect bactericidal test as a means of identifying antibody to the M antigen of *Streptococcus pyogenes*. *Br J Exp Pathol.* 1956;37(4):415–422.
- Lancefield RC. Persistence of type-specific antibodies in man following infection with group A streptococci. *J Exp Med.* 1959;110(2):271–292. DOI: 10.1084/jem.110.2.271
- Lancefield RC. Current knowledge of the type-specific M antigens of group A streptococci. *J Immunol.* 1962;89:307–313.
- Cunningham MW, Beachey EH. Peptic digestion of streptococcal M protein. I. Effect of digestion at suboptimal pH upon the biological and immunological properties of purified M protein extracts. *Infect Immun.* 1974;9(2):244–248. DOI: 10.1128/iai.9.2.244-248.1974
- Beachey EH, Campbell GL, Ofek I. Peptic digestion of streptococcal M protein. II. Extraction of M antigen from group A streptococci with pepsin. *Infect Immun.* 1974;9(5):891–896. DOI: 10.1128/iai.9.5.891-896.1974
- Beachey EH, Seyer JM, Dale JB, et al. Type-specific protective immunity evoked by synthetic peptide of *Streptococ-*

- recombination between intragenic repeats. *Mol Gen Genet*. 1987;207(2–3):196–203. DOI: 10.1007/BF00331578
26. McMillan DJ, Drèze PA, Vu T, et al. Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(5):E222–E229. DOI: 10.1111/1469-0691.12134
 27. Bessen DE. Molecular basis of serotyping and the underlying genetic organization of *Streptococcus pyogenes*. In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City: University of Oklahoma, Health Sciences Center; 2016.
 28. McNamara C, Zinkernagel AS, Macheboeuf P, et al. Coiled-coil irregularities and instabilities in group A Streptococcus M1 are required for virulence. *Science*. 2008;319(5868):1405–1408. DOI: 10.1126/science.1154470
 29. Rafeek RAM, Sikder S, Hamlin AS, et al. Requirements for a robust animal model to investigate the disease mechanism of autoimmune complications associated with ARF/RHD. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:675339. DOI: 10.3389/fcsm.2021.675339
 30. Fischetti VA, Pancholi V, Schneewind O. Conservation of a hexapeptide sequence in the anchor region of surface proteins of Gram-positive cocci. *Mol Microbiol*. 1990;4(9):1603–1605. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1990.tb02072.x
 31. Raz A, Fischetti VA. Sortase A localizes to distinct foci on the *Streptococcus pyogenes* membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(47):18549–18554. DOI: 10.1073/pnas.0808301105
 32. Mills JO, Ghosh P. Nonimmune antibody interactions of Group A Streptococcus M and M-like proteins. *PLoS Pathog*. 2021;17(2):e1009248. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009248
 33. Heath DG, Cleary PP. Fc-receptor and M-protein genes of group A streptococci are products of gene duplication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(12):4741–4745. DOI: 10.1073/pnas.86.12.4741
 34. Whatmore AM, Kehoe MA. Horizontal gene transfer in the evolution of group A streptococcal *emm*-like genes: gene mosaics and variation in Vir regulons. *Mol Microbiol*. 1994;11(2):363–374. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00316.x
 35. Courtney HS, Ofek I, Penfound T, et al. Relationship between expression of the family of M proteins and lipoteichoic acid to hydrophobicity and biofilm formation in *Streptococcus pyogenes*. *PLoS One*. 2009;4(1):e4166. DOI: 10.1371/journal.pone.0004166
 36. Flores AR, Olsen RJ, Wunsche A, et al. Natural variation in the promoter of the gene encoding the Mga regulator alters host-pathogen interaction in group A Streptococcus carrier strains. *Infect Immun*. 2013;81(11):4128–4138. DOI: 10.1128/IAI.00405-13
 37. Facklam R, Beall B, Efstratiou A, et al. *emm* typing and validation of provisional M types for group A streptococci. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(2):247–253. DOI: 10.3201/eid0502.990209
 38. Burova LA, Totolian Artem A. Major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(1):33–50. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-MPF-1723
 39. Carlsson F, Sandin C, Lindahl G. Human fibrinogen bound to *Streptococcus pyogenes* M protein inhibits complement deposition via the classical pathway. *Mol Microbiol*. 2005;56(1):28–39. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04527.x
 40. Macheboeuf P, Buffalo C, Fu CY, et al. Streptococcal M1 protein constructs a pathological host fibrinogen network. *Nature*. 2011;472(7341):64–68. DOI: 10.1038/nature09967
 41. Berggard K, Johnsson E, Morfeldt E, et al. Binding of human C4BP to the hypervariable region of M protein: a molecular mechanism of phagocytosis resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Mol Microbiol*. 2001;42(2):539–551. DOI: 10.1046/j.1365-2958
 42. Buffalo CZ, Bahn-Suh AJ, Hirakis SP, et al. Conserved patterns hidden within group A Streptococcus M protein hypervariability recognize human C4b-binding protein. *Nat Microbiol*. 2016;1(11):16155. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.155
 43. Nilson BH, Frick IM, Akesson P, et al. Structure and stability of protein H and the M1 protein from *Streptococcus pyogenes*. Implications for other surface proteins of grampositive bacteria. *Biochemistry*. 1995;34(41):13688–13698. DOI: 10.1021/bi00041a051
 44. Ermert D, Weckel A, Agarwal V, et al. Binding of complement inhibitor C4b-binding protein to a highly virulent *Streptococcus pyogenes* M1 strain is mediated by protein H and enhances adhesion to and invasion of endothelial cells. *J Biol Chem*. 2013;288(45):32172–32183. DOI: 10.1074/jbc.M113.502955
 45. Kollman JM, Pandi L, Sawaya MR, et al. Crystal structure of human fibrinogen. *Biochemistry*. 2009;48(18):3877–3886. DOI: 10.1021/bi802205g
 46. Sandin C, Carlsson F, Lindahl G. Binding of human plasma proteins to *Streptococcus pyogenes* M protein determines the location of opsonic and non-opsonic epitopes. *Mol Microbiol*. 2006;59(1):20–30. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04913
 47. Carlsson F, Sandin C, Lindahl G. Human fibrinogen bound to *Streptococcus pyogenes* M protein inhibits complement deposition via the classical pathway. *Mol Microbiol*. 2005;56(1):28–39. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04527.x
 48. Berge A, Sjobring U. PAM, a novel plasminogen-binding protein from *Streptococcus pyogenes*. *J Biol Chem*. 1993;268(34):25417–25424.
 49. Sun H, Ringdahl U, Homeister JW, et al. Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection. *Science*. 2004;305(5688):1283–1286. DOI: 10.1126/science.1101245
 50. Ly D, Taylor JM, Tsatsaronis JA, et al. Plasmin (ogen) acquisition by group A Streptococcus protects against C3b-mediated neutrophil killing. *J Innate Immun*. 2014;6(2):240–250. DOI: org/10.1159/000353754
 51. Cole JN, McArthur JD, McKay FC, et al. Trigger for group A streptococcal M1T1 invasive disease. *FASEB J*. 2006;20(10):1745–1747. DOI: 10.1096/fj.06-5804fje
 52. Bessen DE. Localization of immunoglobulin A-binding sites within M or M-like proteins of group A streptococci. *Infect Immun*. 1994;62(5):1968–1974. DOI: 10.1128/IAI.62.5.1968-1974
 53. Johnsson E, Andersson G, Lindahl G, Heden LO. Identification of the IgA-binding region in streptococcal protein Arp. *J Immunol*. 1994;153(8):3557–3564.
 54. Kronvall G. A surface component in group A, C and G streptococci with non-immune reactivity for immunoglobulin G. *J Immunol*. 1973;111(5):1401–1406.
 55. Lindahl G, Stenberg L. Binding of IgA and/or IgG is a common property among clinical isolates of group A streptococci. *Epidemiol Infect*. 1990;105(1):87–93. DOI: 10.1017/s0950268800047683
 56. Horton RE, Vidarsson G. Antibodies and their receptors: different potential roles in mucosal defense. *Front Immunol*. 2013;4:200. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00200
 57. Burova L, Pigarevsky P, Duplik N, et al. Immune complex binding *Streptococcus pyogenes* type M12/emm12 in experimental

- glomerulonephritis. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 9):1272–1280. DOI: 10.1099/jmm.0.059.196-0
58. Christensen P, Oxelius V-A. A reaction between some streptococci and IgA myeloma proteins. *Acta Path Microbiol Scand Sec C.* 1975;83C(3):184–188. DOI: 10.1111/J.1699-0463.1975.TB01624.X
 59. Lindahl G. An Odyssey in word of M proteins. In: Perspectives on receptors and resistance. Kronvall G., editor. Stockholm; 2013. P. 13–23.
 60. Barabas AZ, Cole CD, Lafreniere R, Weir DM. Immunopathological events initiated and maintained by pathogenic IgG autoantibodies in an experimental autoimmune kidney disease. *Autoimmunity.* 2012;45(7):495–509. DOI: 10.3.109/089.934.2012.70281216
 61. Burova LA, Schalen C, Koroleva IV, Svensson M-L. Role of group A streptococcal IgG Fc-receptor in induction of anti-IgG by immunization in rabbit. *FEMS Microbiol Immunol.* 1989;1(8–9):443–448. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1989.tb02435.x
 62. Lebrun L, Pillot J, Grangeot-Keros L. Significance of anti-IgG antibodies obtained by immunization of rabbits with same streptococcal strains. *Ann Immunol (Paris).* 1982;133C(1):45–56. DOI: 10.1016/0769-2625(82)90005-8
 63. Grubb R, Burova L, Hultquist R, et al. Anti-IgG-allotypic specificities of spontaneously occurring anti-immunoglobulins. In: Antibodies-protective, destructive and regulatory role. Milgrome F., Abeyounis C., Albin B., editors. Karger: Basel; 1985. P. 224–233.
 64. Burova LA, Christensen P, Grubb R, et al. Anti-immunoglobulins in experimental streptococcal immunization: relation to bacterial growth conditions and Fc-receptors. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C.* 1985;93(1):19–23. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1985.tb02916.x
 65. Burova L, Therne A, Pigarevsky P, et al. Role of group A streptococcal IgG-binding proteins in triggering experimental glomerulonephritis in the rabbit. *APMIS.* 2003;111(10):955–962. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1111007
 66. Burova LA, Pigarevsky PV, Seliverstova VG, et al. Experimental poststreptococcal glomerulonephritis elicited by IgG Fc-binding M family proteins and blocked by IgG Fc-fragment. *APMIS.* 2012;120(3):221–230. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2011.02826.x
 67. Burova LA, Suvorov AN, Totolian AA. *Streptococcus pyogenes*: phenomenon of non-immune binding of human immunoglobulins and its role in pathology. *Medical Immunology (Russia).* 2022;24(2):217–234. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-SPP-2450
 68. Burova LA, Pigarevsky PV, Snegova VA, et al. Nephritogenic activity of IgA-binding *Streptococcus pyogenes*. An experimental model of IgA glomerulonephritis. *Medical Immunology (Russia).* 2016;18(3):221–230. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2016-3-221-230
 69. Schmitt R, Ståhl A, Olin A, et al. The combined role of galactose-deficient IgA1 and Streptococcal IgA-binding M protein in inducing IL-6 and C3 secretion from human mesangial cells: implications for IgA nephropathy. *J Immunol.* 2014;193(1):317–326. DOI: 10.4049/jimmunol.1302249
 70. Iontova IM, Totolian AA. Lipoproteinase of group A streptococci and the antibodies in human sera. *Zentralbl Bakteriol Orig A.* 1975;233(4):452–463.
 71. Courtney HS, Pownall HJ. The structure and function of serum opacity factor: a unique streptococcal virulence determinant that targets high-density lipoproteins. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:956071. DOI: 10.1155/2010/956071
 72. Haanes EJ, Heath DG, Cleary PP. Architecture of the vir regulons of group A streptococci parallel opacity factor phenotype and M protein class. *J Bacteriol.* 1992;174(15):4967–4976. DOI: 10.1128/jb.174.15.4967-4976.1992
 73. Beall B, Gherardi G, Lovgren M, et al. *emm* and *sof* gene sequence variation in relation to serological typing of opacity factor positive group A streptococci. *Microbiology (Reading).* 2000;146(Pt 5):1195–1209. DOI: 10.1099/00221287-146-5-1195
 74. Martin DR. Rheumatogenic and nephritogenic group A streptococci. Myth or reality? An opening lecture. *Adv Exp Med Biol.* 1997;418:21–27.
 75. Totolian Artem A, Burova LA. Fc-receptor proteins of *Streptococcus pyogenes* and the pathogenesis of post-infection complications (critical review). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2014;3:78–91. (In Russ.)
 76. Totolian AA, Burova LA, Pigarevsky PV. Experimental post-streptococcal glomerulonephritis. Saint Petersburg; 2019. (In Russ.)
 77. Burova LA, Nagornev VA, Pigarevsky PV, et al. Myocardial tissue damage in rabbits injected with group A streptococci, types M1 and M22. Role of bacterial immunoglobulin-binding surface proteins. *APMIS.* 2005;113(1):21–30. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130104.x
 78. Burova LA, Nagornev VA, Pigarevsky PV, et al. Induction of myocarditis in rabbits injected with group A streptococci. *Indian J Med Res.* 2004;119 Suppl:183–185.
 79. Smeester PR, Mardulyn P, Vergison A, et al. Genetic diversity of group A *Streptococcus* M protein: implications for typing and vaccine development. *Vaccine.* 2008;26(46):5835–5842. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.08.037
 80. Lannergard J, Gustafson M, Waldemarsson J, et al. The hypervariable region of *Streptococcus pyogenes* M protein escapes antibody attack by antigenic variation and weak immunogenicity. *Cell Host Microb.* 2011;10(2):147–157. DOI: 10.1016/j.chom.2011.06.011
 81. Johnson D, Kaplan E, Shramek Ya, et al. Laboratory diagnostics of infections caused by group A streptococci. WHO: Geneva; 1998.
 82. Facklam RF, Martin DR, Lovgren M, et al. Extension of the Lancefield classification for group A streptococci by addition of 22 new M protein gene sequence types from clinical isolates: *emm*103 to *emm*124. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):28–38. DOI: 10.1086/324621
 83. McGregor KF, Spratt BG, Kalia A, et al. Multilocus sequence typing of *Streptococcus pyogenes* representing most known *emm* types and distinctions among subpopulation genetic structures. *J Bacteriol.* 2004;186(13):4285–4294. DOI: 10.1128/JB.186.13.4285-4294.2004
 84. Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/strepla/groupa-strep/index.html>
 85. Spellerberg B, Brandt C. Laboratory Diagnosis of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococci) In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. J.J. Ferretti, D.L. Stevens, V.A. Fischetti, editors. Oklahoma City: University of Oklahoma, Health Sciences Center; 2016.
 86. Enright MC, Spratt BG, Kalia A, et al. Multilocus sequence typing of *Streptococcus pyogenes* and the relationships be-

- tween emm type and clone. *Infect Immun.* 2001;69(4):2416–2427. DOI: 10.1128/IAI.69.4.2416–2427.2001
87. Yang R, Otte MA, Hellmark T, et al. Successful treatment of experimental glomerulonephritis with IdeS and EndoS, IgG-degrading streptococcal enzymes. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2479–2486. DOI: 10.1093/ndt/gfq115
88. Segelmark M, Björck L. Streptococcal enzymes as precision tools against pathogenic IgG autoantibodies in small vessel vasculitis. *Front Immunol.* 2019;10:2165. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02165
89. Collin M, Olsén A. Effect of SpeB and EndoS from *Streptococcus pyogenes* on human immunoglobulins. *Infect Immun.* 2001;69(11):7187–7189. DOI: 10.1128/IAI.69.11.7187–7189.2001
90. Collin M, Olsén A. EndoS, a novel secreted protein from *Streptococcus pyogenes* with endoglycosidase activity on human IgG. *EMBO J.* 2001;20(12):3046–3055. DOI: 10.1093/emboj/20.12.3046

Информация об авторах / Information about the authors

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

Лариса Александровна Бурова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7687-2348>;
 Scopus Author ID: 7003982261;
 ResearcherID: E-5270-2014; eLibrary SPIN: 6084-1255;
 e-mail: lburova@yandex.ru

Александр Николаевич Суворов — д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела молекулярной микробиологии.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-5589>;
 Scopus Author ID: 7101829979;
 ResearcherID: J-6921-2013; eLibrary SPIN: 8062-5281;
 e-mail: alexander_suvorov1@hotmail.com

Артём Акопович Тотолян — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3310-9294>;
 Scopus Author ID: 57194530404;
 ResearcherID: J-4218-214; eLibrary SPIN: 1741-9171;
 e-mail: totolyan@hotmail.com

Larisa A. Burova — MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department of Molecular Microbiology.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7687-2348>;
 Scopus Author ID: 7003982261;
 ResearcherID: E-5270-2014; eLibrary SPIN: 6084-1255;
 e-mail: lburova@yandex.ru

Alexander N. Suvorov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department of Molecular Microbiology.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-5589>;
 Scopus Author ID: 7101829979;
 ResearcherID: J-6921-2013; eLibrary SPIN: 8062-5281;
 e-mail: alexander_suvorov1@hotmail.com

Artem A. Totolian — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician RAS, Chief Research Associate, Department of Molecular Microbiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3310-9294>;
 Scopus Author ID: 57194530404;
 ResearcherID: J-4218-214; eLibrary SPIN: 1741-9171;
 e-mail: totolyan@hotmail.com

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Лариса Александровна Бурова / Larisa A. Burova
 Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
 Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
 E-mail: lburova@yandex.ru