

STREPTOCOCCUS PYOGENES: ФЕНОМЕН НЕИММУННОГО СВЯЗЫВАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

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

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. М- и М-подобные белки являются основными факторами патогенности широко распространенного и потенциально смертельного бактериального патогена *Streptococcus pyogenes*. Эти белки обеспечивают устойчивость микроба к врожденным и адаптивным иммунным реакциям, привлекая специфические белки человека на поверхность стрептококка. Неиммунное связывание иммуноглобулинов G (IgG) и A (IgA) через их Fc-домены М- и М-подобными белками было описано более 40 лет назад, но его значение в патогенности *Streptococcus pyogenes* нельзя считать окончательно решенным. Обнаружение данного феномена следует отнести к весьма значительным достижениям современной микробиологии, поскольку он оказал огромное влияние на создание инновационных подходов, технологий и средств микробиологической, иммунологической и молекулярной диагностики. Он также повлиял на фундаментальные исследования в области патогенеза актуальных инфекционных заболеваний и их осложнений, вызываемых *S. pyogenes*. Предполагалось, что неиммунное связывание иммуноглобулинов хозяина имеет значение в основном при иммунных состояниях на поверхности слизистых оболочек и в секрете, но не в плазме, в то время как другие исследования свидетельствовали о важности данного феномена в защите микробов от фагоцитоза в неиммунной крови макроорганизма. Было также показано, что эффект Fc-связывания повышает патогенность стрептококков как в первичном очаге инфекции, так и при хронизации процесса, способствуя развитию аутоиммунных заболеваний, вызванных инфекцией *S. pyogenes*, приводя к повреждению тканей у экспериментальных животных. Экспериментальный аутоиммунный процесс можно предупредить, используя введение животным очищенных Fc-фрагментов иммуноглобулинов, блокируя процесс на ранних стадиях его развития.

Существенное место в патогенезе IgA – нефропатии (IgAN) принадлежит стрептококковым заболеваниям. IgAN описывают как мезангиально-пролиферативный процесс, обусловленный первоначальными отложениями IgA-Fc α белка в клетках почечного мезангиума. Литературные данные указывают на успешное моделирование отдельных признаков IgAN и расширяют наши представления о патогенных свойствах и функциях Fc α -рецепторных М-белков *S. pyogenes*. Рассмотренные в обзоре данные подчеркивают также актуальность выдвигаемых представлений о важной роли неиммунного связывания иммуноглобулинов в стрептококковой патологии, даже в случаях, различающихся по механизму развития. Эти исследования в том числе и возможный поиск средств и методов профилактической и потенциально терапевтической направленности требуют нового внимания к исследова-

Адрес для переписки:

Бурова Лариса Александровна
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-05-42.
E-mail: lburova@yandex.ru

Address for correspondence:

Burova Larisa A.
Institute of Experimental Medicine
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Akad. Pavlov str., 12.
Phone: 7 (812) 234-05-42.
E-mail: lburova@yandex.ru

Образец цитирования:

Л.А. Бурова, А.Н. Суворов, Артем А. Тотолян
«*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
© Бурова Л.А. и соавт., 2022

For citation:

L.A. Burova, A.N. Suvorov, Artem A. Totolian “*Streptococcus pyogenes*: phenomenon of nonimmune binding of human immunoglobulins and its role in pathology”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 217-234.
doi: 10.15789/1563-0625-SPP-2450
DOI: 10.15789/1563-0625-SPP-2450

ниям связывания Fc-фрагментов иммуноглобулинов G (IgG) и A (IgA) M- и M-подобными белками *Streptococcus pyogenes*.

Ключевые слова: *Streptococcus pyogenes*, Fc-связывающая активность стрептококков, аутоиммунные осложнения, постстрептококковый гломерулонефрит, миокардит, IgA-нефропатия

STREPTOCOCCUS PYOGENES: PHENOMENON OF NONIMMUNE BINDING OF HUMAN IMMUNOGLOBULINS AND ITS ROLE IN PATHOLOGY

Burova L.A., Suvorov A.N., Totolian Artem A.

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. M and M-like proteins represent the main pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*, a widely spread and potentially lethal bacterial pathogen. These proteins provide resistance of the microbe to innate and adaptive immune response, due to attraction of specific human proteins to the streptococcal surface. Non-immune binding of immunoglobulins G (IgG) and A (IgA) via their Fc domains to M and M-like proteins was described over 40 years ago, but its role for the pathogenicity of *Streptococcus pyogenes* is far from definite resolution. The discovery of this phenomenon should be considered among quite significant achievements of modern microbiology, since it had a huge impact upon development of innovative approaches, technologies and tools for microbiological, immunological and molecular diagnostics. It also promoted fundamental studies in pathogenesis of distinct infectious states and their complications caused by *S. pyogenes*. The non-immune binding of host immunoglobulins was previously suggested to be important mainly in immune conditions on the surface of mucous membranes and their secretions, but not in blood plasma, whereas other studies have pointed to significance of this phenomenon in protecting microbes from phagocytosis in non-immune blood of the host. It was also shown that the effect of Fc-binding causes increased pathogenicity of streptococci both in primary focus of infection, and during chronic course of the process, thus contributing to development of autoimmune diseases caused by *S. pyogenes* infection and leading to tissue damage in experimental animals. The experimental autoimmune process can be prevented by administering purified Fc fragments of immunoglobulins to the animals, blocking this process at the early stages of its development.

A significant place in pathogenesis of IgA nephropathy (IgAN) belongs to streptococcal diseases. IgAN has been described as a mesangial proliferative process, due to initial IgA-Fc α deposition in renal mesangial cells. The data from literature describe successful modeling of individual IgAN traits, and expand our understanding of pathogenic properties and functions of Fc α binding receptor M proteins of *S. pyogenes*. The data reviewed in the article also presume the relevance of recently proposed ideas about an important role of non-immune Ig binding in streptococcal diseases, even in cases that differ in their development mechanism. These studies, including possible search for tools and techniques of preventive and potentially therapeutic applications, require additional efforts to study the binding of Fc fragments of IgG and IgA to M and M-like proteins of *Streptococcus pyogenes*.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, streptococcal IgFc-binding proteins, post-streptococcal glomerulonephritis, myocarditis, IgA nephropathy

M-белки *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes (стрептококки группы А, СГА) — распространенная группа грамположительных патогенов, вызывающих многие заболевания человека. Они являются возбудителями скарлатины, ангины, фарингита, синуситов и отита; вызывают пиодермию, импетиго и рожистое воспаление; в силу инвазивности могут стать причиной некротизирующего фасциита и миози-

та, септицемии и синдрома токсического шока, высоко летальных из-за быстрого развития процесса и системного поражения органов. Кроме того, такие аутоиммунные состояния, как постстрептококковые ревматическая лихорадка и гломерулонефрит, являются следствием перенесенной СГА-инфекции. Эти заболевания остаются серьезной угрозой здоровью в развивающихся странах [32, 33, 101, 120]. В патогенезе каждого

из этих заболеваний ведущую роль играют белки семейства М-протеинов, локализованные на поверхности бактерий [45, 49]. М-белок образует плотный фибриллярный слой, который выступает примерно на 500 Å над клеточной стенкой бактериальной клетки [114]. Фибриллы М-белка имеют димерную α-спиралевидную структуру, которая захватывает большую часть длины этого белка, состоящего из 330-440 аминокислотных остатков [35, 82, 83, 95]. Расположение М-белков на поверхности бактерий делает их основной мишенью иммунной системы макроорганизма.

Если ранее существовало представление о СГА, как носителях одного М-белка со специфической функцией типового антигена, то сегодня речь идет, как минимум, о трех белках М-семейства: Emm, Mgr и Enn [85]. Emm-белок встречается во всех штаммах СГА, между тем как два других белка, отнесенных к М-подобным белкам, присутствуют у 85% всех изолятов СГА. Все белки кодируются генами Mga-регулона [54, 57]. Белок Emm принят в качестве стандарта *emm*-генотипирования СГА [47]. В настоящее время известно около 200 *emm*-генотипов СГА [47, 82].

Одной из основных функций М-белка является обеспечение устойчивости микроба к элиминации средствами врожденного и адаптивного иммунитета. Формирование устойчивости определяется взаимодействием ряда белков плазмы человека с поверхностью клеток СГА, что препятствует опсонизации бактерий белком комплемента С3b и специфическими антителами. Это позволяет СГА избежать поглощения и последующего переваривания фагоцитами. Речь идет о пяти плазменных белках, механизм действия и структурное взаимодействие которых с М-белками либо хорошо изучены, либо исследуются и в настоящее время. Это фибриноген (Fg, мол. вес 340 kDa) [34, 63, 64, 76, 99, 122] и С4b-связывающий белок (С4BP, мол. вес 570 kDa) [16, 21, 117]. Фибриноген – белок системы свертывания крови, который используется СГА в качестве стерического щита, блокирующего связывание компонентов комплемента [104]. Третий, менее изученный белок, но его роль в патогенности СГА была показана на трансгенных мышах – это фактор Н (FN, мол. вес 150 kDa) [9, 46, 90]. С4BP и FN являются регуляторами активации комплемента и взаимодействуют с другими белками комплемента для снижения уровня С3b с целью защиты собственных тканей хозяина от повреждения комплементом. С4BP и FN также стерически конкурируют с опсонизирующими антителами против эпитопов М-белка [104]. Четвертым белком, рекрутируемым М-протеином в очаг инфекции, также является компонент системы свертывания крови – пламиноген

(Pla), который связывается непосредственно с М-подобным белком бактерий [15, 100, 110, 123] или опосредованно через фибриноген. Пламиноген трансформируется в ферментативно активный плазмин под действием стрептокиназы А. Было показано, что плазмин способен вызывать протеолиз С3b-компонента комплемента, приводя к снижению уровня опсонизации бактерий и их фагоцитарного поглощения нейтрофилами [75]. Локализованный на бактериях плазмин способствует переходу локальной стрептококковой инфекции в инвазивную [39, 110].

Более 40 лет назад была обнаружена еще одна, пятая форма, взаимодействия М-белка с белками плазмы – неиммунное взаимодействие М-белка с иммуноглобулинами G (IgG) и A (IgA) за счет их Fc-фрагментов [19, 62, 66, 71, 72]. Было показано, что ряд типов стрептококковых М-белков связывают человеческие IgG, IgA или оба. IgG в основном содержится в плазме, но также может быть обнаружен в лимфе и в незначительном количестве на слизистых поверхностях, в то время как IgA является основным классом антител на слизистых оболочках [59]. Связывание иммуноглобулинов М- и М-подобными белками стрептококков является температурно и аллостерически зависимым процессом [36].

Fc-связывание иммуноглобулинов *Streptococcus pyogenes*

Способность микробов связывать Fc-фрагмент молекулы IgG человека и ряда млекопитающих была первоначально описана у *Staphylococcus aureus* – рецептором служил протеин А [52]. Авторы исходно допускали, что протеин А и IgG взаимодействуют подобно антигену и антителу, и только в 1966 году Forsgren и Sjoquis [48] установили, что протеин А реагирует с Fc-фрагментом IgG человека. Этот феномен авторы назвали псевдо-иммунной реакцией. Позднее подобное связывание Fc-фрагмента IgG человека было обнаружено и у стрептококков. Kronvall показал, что миеломный IgG человека всех четырех подклассов связывается поверхностными структурами стрептококков серогрупп А, С и G [66], причем это связывание было аналогично взаимодействию стафилококкового протеина А с Fc-фрагментом молекулы IgG человека, хотя и отличалось от последнего по спектру связывания подклассов IgG человека и по связыванию IgG различных видов млекопитающих. Это позволило выделить дополнительно к I типу бактериальных Fc-рецепторов (протеин А) еще четыре типа стрептококковых IgGFc-рецепторов. IgGFc-рецепторы, характерные для штаммов СГА, были обозначены как тип II. Fc-рецепторы этого типа взаимодействуют с IgG 1, 2, 3 и 4 человека и с поликлональными IgG кролика и свиньи [87, 88].

Christensen, Schalen и соавт. выявили способность некоторых штаммов СГА связывать не только мономерный IgG, но и агрегированный IgG человека, как в присутствии нормальной сыворотки, так и без нее. Эта активность характерна преимущественно для «нефритогенных» штаммов типов M12 и M49, выделенных от больных с постстрептококковым гломерулонефритом [37, 105]. Помимо выше перечисленных типов Fc-рецепторов, у СГА выявлена способность связывать иммунные комплексы [4, 22]. Тип III Fc-рецепторов (протеин G) типичен для штаммов серогрупп C и G, выделяемых от человека. Fc-рецепторы типа IV характерны для стрептококков группы G, вызывающих инфекцию у крупного рогатого скота, а Fc-рецепторы типа V выявлены у *Streptococcus zooepidemicus* [87, 88].

Открытие данного феномена следует отнести к значительным достижениям современной микробиологии, поскольку он оказал огромное влияние на создание инновационных подходов и технологий для микробиологической, иммунологической и молекулярной диагностики. Он также повлиял на фундаментальные исследования в области патогенеза актуальных инфекционных заболеваний и их осложнений, вызываемых *S. pyogenes* [7, 25, 27, 70, 85].

Уникальность феномена состоит и в том, что СГА большинства M-типов взаимодействуют в основном с IgG человека и кролика. Это позволяет изучать роль неиммунного связывания IgG в патологии именно на кроликах. Возможно, что Fc-связывающая активность СГА определяется способностью бактерий именно этой серогруппы вызывать заболевания преимущественно у человека, способностью, выработанной СГА в процессе его длительной эволюции в условиях паразитирования в организме человека.

Ранее считалось, что типоспецифические M-белки и IgGFc-связывающие белки СГА являются отдельными группами молекул. В настоящее время показано, что IgGFc-связывающие белки СГА имеют высокую степень гомологии с M-белками, и их синтез регулируется общими генами Mga-регулона [54, 56, 57, 109, 121]. Поэтому их следует отнести к семейству M- или M-подобных белков. Сайты связывания с IgG локализованы в области между СН2- и СН3-доменами тяжелой цепи иммуноглобулина G с вовлечением в это связывание трех аминокислотных остатков гистидина в положениях 435, 433, 310 и тирозина в положении 436 [85, 108].

У *S. pyogenes* также выявлена способность связывать Fc-фрагмент молекулы IgA. Первоначально неиммунное связывание IgA было показано у штаммов типов M4, M11 и M57 [38], реагирующих с миеломным IgA человека. Позднее эта

активность была обнаружена и у штаммов СГА типов M49 и M60 [67]. Указанные M-типы связывают оба подкласса: IgA1 и IgA2 человека [70, 85].

Способность стрептококковых M-белков неиммунно связывать IgG, иммунные комплексы и IgA определяется наличием у них Fcγ и Fcα рецепторов, различающихся по аминокислотной последовательности. Описаны три IgG- и один IgA-рецептор [85]. Стрептококковые белки семейства M-протеинов Emm, Mpr и Enp связывают как IgG, так и IgA, в то время как M-подобный белок Arp активен только в отношении IgA человека [70, 85].

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 IgGFc-связывающие штаммы способны при введении кроликам индуцировать синтез анти-IgG-класса G [5, 12, 31, 53, 68], 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.

Аутоиммунные заболевания стрептококковой этиологии

По патогенезу постстрептококковых поражений сердца и почек в научной литературе накоплен значительный материал. Это процессы, при которых происходит переход инфекционного заболевания в иммунопатологическое состояние. При повреждении тканей в органах всегда должен существовать фактор, инициирующий этот переход. Он присутствует в каскаде взаимосвязанных реакций между патогеном и хозяином, и понимание всей совокупности и последовательности патогенетических событий оценивается по мере выявления природы инициирующего фактора или факторов, запускающих патологический процесс.

Механизм аутоиммунных осложнений, как следствия перенесенной СГА-инфекции, и сегодня является предметом научных дискуссий. Примером служат постинфекционный гломерулонефрит (PSGN) и ревмокардит (RHD).

Неиммунное связывание IgG, по-видимому, участвует в патогенезе этих заболеваний. Долгое время PSGN рассматривали как осложнение инфекций, вызванных *S. pyogenes* штаммами M-типов 49, 55, 57 и 60 (возбудители кожных ин-

фекций) и М-типов 1, 2, 4, и 12 (возбудители инфекции верхних дыхательных путей) [101, 102]. Однако сегодня признано, что стрептококки группы А не обладают «монополией» на «нефритогенность». Исследования отдельных случаев и эпидемических вспышек показали, что гломерулонефрит может развиваться и после инфекций, вызываемых *Streptococcus zooepidemicus* [11, 13], *Streptococcus pneumoniae* [96, 116], *Streptococcus constellatus* [10] и *Streptococcus anginosus* [77].

Идентификация стрептококкового антигена или антигенов, обладающих нефритогенной активностью, продолжает оставаться предметом споров и обсуждений до настоящего времени. Накопленные экспериментальные и клинические данные указывают на возможную связь развития патологического процесса в почечной ткани при PSGN со следующими продуктами СГА: стрептокиназой (СКА) [91, 92], вызывающей трансформацию плазминогена в фермент плазмин; глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой — плазминовым рецептором, ассоциированным с нефритом, NAPIg [126]; цистеиновой протеиназой, известной как экзотоксин В (SPEB) [43, 58, 74]. Эти данные связаны с выявлением в биоптатах пораженных почек и в крови реконвалесцентов PSGN указанных антигенов и антител к ним. Эти антигены индуцируют продукцию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ-1) в мезангиальных клетках и синтез провоспалительных цитокинов: IL-6, TNF α , IL-8 и TGF- β [101, 103].

Приведенные доказательства нефритогенности этих трех антигенов не безупречны. Так, например, у *Streptococcus zooepidemicus*, штамма MGCS10565, вызвавшего крупную эпидемию гломерулонефрита в Бразилии [11], в геноме отсутствовал ген экзотоксина В, что исключает иницирующую роль данного продукта в развитии PSGN. По мнению авторов исследования, сравнительный анализ генома микроорганизма указывает на необходимость критической оценки молекулярных механизмов, патогенеза PSGN [11]. Поэтому если экзотоксин В и играет роль в развитии PSGN, то явно неиницирующую, во-первых, а, во-вторых, не может быть его причиной во всех случаях.

Не очевидна и роль стрептокиназы в индукции экспериментального гломерулонефрита, поскольку опыты этим продуктом СГА ставили на мышах [91, 92, 93], хотя известно, что СКА не трансформирует мышинный плазминоген в плазмин, момент, по-видимому, важный для развития постинфекционного гломерулонефрита [1, 6]. По этой причине моделирование гломерулонефрита на мышах должно быть малоэффективно. А обнаружение СКА на базальной мембране почечных

клубочков мышей могло отражать лишь накопление в них иммунных комплексов, содержащих данный продукт.

Наиболее значимо участие в генезе PSGN комплекса плазмина с NAPIg [6, 101]. Плазмин является сериновой протеазой широкого спектра и способен разрушать мезангиальную ткань в почках. Следует отметить, что плазмин постоянно образуется в здоровом организме под действием урокиназы, но он не повреждает почечную ткань, а NAPIg присутствует у большинства людей. Все эти данные указывают на существование нескольких антигенов с нефритогенной потенциальностью или еще не идентифицированного «виновника» PSGN. Не каждый антиген или антитело, обнаруживаемые в почечных гломерулах, могут стать причиной патологии в данном органе и тем более в его инициации [6]. Можно предположить, что помимо перечисленных выше факторов нефритогенности, должен существовать и другой фактор, оптимизирующий их действие, и, тем самым, иницирующий поражение.

McIntosh и соавт. [79, 80, 81] первыми поставили вопрос о роли взаимодействия СГА с иммуноглобулинами человека в генезе PSGN. Были выдвинуты представления о возможной роли анти-IgG-антител в этой патологии. Они показали, что нейраминидаза *S. pyogenes* вызывает десикализацию IgG и аутологичных анти-IgG-антител, и обнаружили их депозицию в почечной ткани кроликов, инфицированных СГА. Анализ показал, что анти-IgG- и анти-IgM-аутоантитела имелись у большинства пациентов с PSGN в первую неделю заболевания. В связи с этим следует понять условия, при которых собственные IgG человека (или подопытного животного) могут приобрести свойство аутоантигена.

Патогенные стрептококки, М- и М-подобные белки которых неиммунно связывают IgG, активно колонизирующие слизистую верхних дыхательных путей, формируют инфекционные очаги с привлечением большого числа молекул IgG. Очаг инфекции, содержащий при высеве 10^8 КФЕ СГА, будет нести значительное количество связанных с бактериями молекул IgG, поскольку каждая КФЕ способна связать до 800 молекул IgG [6].

Это обстоятельство позволило нам допустить следующий предположительный сценарий развития PSGN. Связанный IgG подвергается «атаке» энзимами СГА — IgG-деградирующим ферментом (IdeS), эндогликозидазой (EndoS) и экзотоксином В (SPEB), расщепляющими γ -цепь нативного IgG в шарнирной области молекулы [125]. Данная область отличается от сайта расщепления папаином [40, 41]. 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. Наличие таковых приведет к формированию в высокой концентрации аутоиммунных комплексов по типу IgG – анти-IgG. Макроорганизм постоянно должен освобождаться от них путем связывания иммунных комплексов с тканевыми Fc-рецепторами базальной мембраны почек. Депозиция комплексов активирует комплемент и мобилизует лейкоциты и фагоциты. В итоге, с участием провоспалительных цитокинов, в ткани почек развиваются очаги иммунного воспаления, в которых могут создаваться условия для деструктивного действия мембрано-атакующего комплекса комплемента C5b-C9, а в последствии экзотоксина В или плазмينا.

Положения данной гипотезы относительно инициации PSGN построены на основе обобщенных данных экспериментов на кроликах [4, 6, 7, 8, 22, 28, 30].

Было показано, что в результате связывания стрептококками IgG у кроликов синтезируются антитела, специфичные в отношении IgG кролика и IgG человека. В крови подопытных животных обнаруживали анти-IgG-антитела в титрах 1:80-1:640, в зависимости от срока забора проб и индивидуальных особенностей кроликов. В гломерулах наблюдали отложения IgG и C3-компонента комплемента. Их депозиция сопровождалась продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6) и инфильтрацией тканей лимфоцитами/макрофагами, что в итоге приводило к формированию локального иммунного воспаления с последующей дегенерацией и деструкцией ткани. Процесс завершался развитием мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита с некоторой вариабельностью в динамике морфологических проявлений у отдельных кроликов. Эксперименты на кроликах подтвердили высокую вероятность развития PSGN по изложенной схеме [6, 8, 27, 28, 29, 30, 31]. Они показали, что за иммунным воспалением, формируются изменения, подобные тем, что происходят при мембранозно-пролиферативном и фибропластическом гломерулонефрите у человека [28].

Гломерулонефрит у кроликов удавалось моделировать при внутривенном введении им убитых культур СГА типов М1, М15, М22, сохранивших Fc-связывающую способность в отношении нативного IgG, а также введением культуры типа М12, связывающей иммунные комплексы (рис. 1). Штаммы, отрицательные по связыванию Fc-фрагмента IgG, либо мутанты по данному признаку, не вызывали образования анти-

IgG-антител и не обладали «нефритогенностью». Интересно, что штамм типа М22, несущий два М-белка (Emm и Mrp), и его мутантные клоны, сохранившие любой из двух М-белков, обладали нефритогенностью, в отличие от двойного мутанта, полностью лишенных Fc γ -рецепторов. Введение кроликам очищенных М-белков СГА типа М22 вызывало экспериментальный гломерулонефрит у кроликов [27] в отличие от коммерческих Fc-рецепторных препаратов: А- и G-протеинов.

Внимания заслуживает опыт, в котором гломерулонефрит у кроликов был вызван введением рекомбинантного Fc γ -рецепторного М-белка генотипа *emm12*, наиболее часто выделяемого от больных с PSGN, и наиболее стабильного по связыванию иммунных комплексов, по продукции анти-IgG-антител и морфологическим признакам поражения почечных гломерул [4, 6, 22]. Иммуноморфологическая картина при использовании рекомбинантного Fc γ -рецепторного препарата была типична для экспериментального гломерулонефрита, а именно: в корковом слое выявляли патологически измененные клубочки; полости их капсул были расширены; в капиллярных петлях наблюдали некроз и атрофию. Деструктивные изменения отмечались и в проксимальных канальцах: стенки части канальцев утолщены и отечны, эпителиальные клетки, выстилающие просвет канальцев, были с признаками некроза, в просветах обнаруживались белковые массы. Вокруг поврежденных канальцев выявлялись поля соединительной ткани с разрастанием волокнистой интерстициальной ткани стромы. В воспалительных клеточных инфильтратах обнаруживали малые и средние лимфоциты, незрелые и зрелые плазматические клетки, являющиеся активными продуцентами иммуноглобулина. В почечных клубочках были выявлены отложения IgG и C3-компонента комплемента; титры анти-IgG-антител в крови кроликов колебались в пределах 1:80-1:640 [6].

Таким образом, нам удалось моделировать патологический процесс, сходный с мембранозно-пролиферативным и фибропластическим гломерулонефритом у человека, как IgGFc-позитивными штаммами СГА и выделенными из них М-белками, так и рекомбинантным Fc γ -связывающим белком. Это служит веским аргументом в пользу представлений об иницирующей роли данных белков и сопряженных иммунологических сдвигов, в патогенезе PSGN. Пока мы не располагаем доказательствами, позволяющими однозначно объяснить антигенную трансформацию связанного IgG в результате взаимодействия со стрептококковыми Fc γ -связывающими белками. Единственным до-

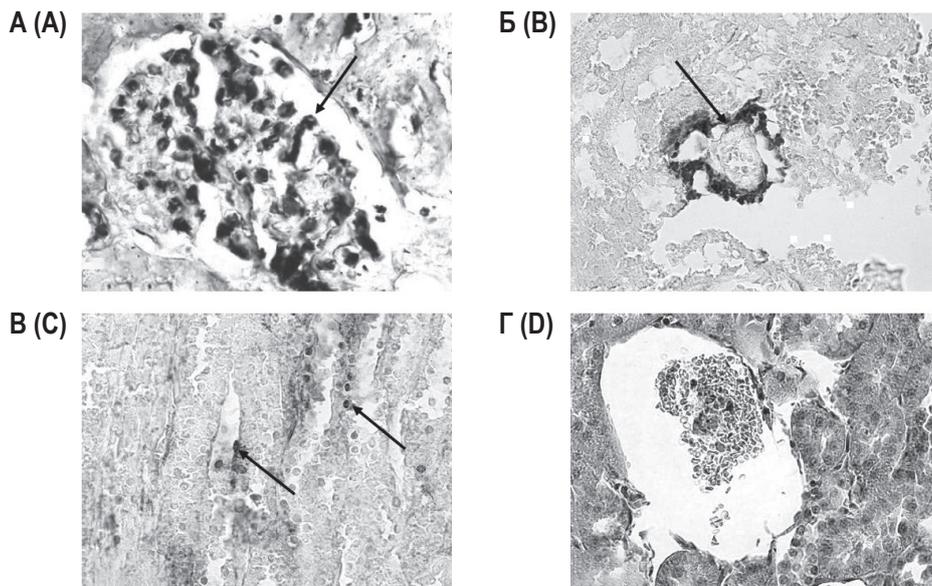


Рисунок 1. Иммуноморфологические изменения в корковом и мозговом слоях почки кролика, индуцированные *S. pyogenes* штаммом *emm12* [4]

Примечание. А – экспрессия $TNF\alpha$ мезангиальными клетками (стрелки) клубочка; Б – серповидное отложение IgG в стенке проксимального канальца (стрелка); В – депозиция С3-компонента комплемента в клетках дистальных канальцев (стрелки); Г – атрофия ткани почечного клубочка, обилие эритроцитов в его полости; А-В: иммуногистохимическая окраска, $\times 750$; Г – окраска гематоксилин-эозином, $\times 550$.

Figure 1. Immunomorphological changes in cortical and medullary layers of the rabbit kidney, induced by *S. pyogenes* strain *emm12* [4]

Note. A, the expression of $TNF\alpha$ by glomeruli mesangial cells (arrows); B, crescentic IgG deposition in the wall of the proximal tubule (arrow); C, deposition of C3 component of complement in the cells of the distal tubules (arrows); D, atrophy of the tissues of the renal glomeruli, the abundance of red blood cells in the cavity; A-C: immunohistochemical staining, $\times 750$; D, staining with hematoxylin-eosin, $\times 550$.

пущением этому является возможное конформационное преобразование связавшихся со стрептококками молекул IgG.

Дополнительно было показано, что введение нативного IgG человека или кролика, очищенных Fc-, но не Fab-фрагментов, экспериментальным животным на ранних сроках развития патологического процесса, способно предупредить или ослабить развитие гломерулонефрита [2, 23, 24], инициированного СГА типа М1. Теоретически допустимыми являются два пути подавления процесса в почечной ткани, а именно:

а) Fc-фрагменты IgG блокируют IgGFc-связывающую активность вводимых бактерий и, тем самым, ингибируют образование аутоантигенов и продукцию анти-IgG-аутоантител;

б) либо Fc-фрагменты IgG блокируют тканевые Fc γ -рецепторы, препятствуя развитию иммунного воспаления и экспрессии медиаторов воспаления.

О способности иммуноглобулина G подавлять развитие экспериментального гломерулонефрита у крыс первыми сообщили испанские исследователи [50]. Данная работа имела несомненную практическую направленность. В этом

плане приведенные выше эксперименты важны в связи с возможностью использования препаратов иммуноглобулина G и его Fc-фрагмента с целью профилактики PSGN при СГА-инфекции, а также служат еще одним доказательством роли Fc γ -связывающих M-белков в патогенезе PSGN. Дополнительно необходимо изучить механизм данного эффекта Fc-фрагментов IgG и ответить на вопрос: могут ли они конкурировать с бактериальными и тканевыми Fc γ -рецепторами.

Патогенез ревматической лихорадки и ревмокардита (ARF/RHD) нельзя считать до конца изученным. Сходство между антигенами *S. pyogenes* и белками хозяина рассматривается рядом авторов как фактор, запускающий аутоиммунный процесс при стрептококковой инфекции [44, 98]. Исследования показали, что молекулярная мимикрия стрептококковых антигенов позволяет генерировать антитела, которые перекрестно реагируют с антигенами СГА и с белками ткани хозяина, включая сердечный миозин, коллагены I и IV, тропомиозин, ламинин, виментин и кератин [44]. Возможность существования и участия перекрестно-реагирующих антигенов (ПР-антигены) в данной патологии с теорети-

ческих позиций не должна вызывать сомнений, поскольку эволюция могла отобрать и сохранить в белках млекопитающих гомологичные аминокислотные последовательности белков бактерий. Закономерен вопрос: может ли «мимикрия» стать исходной причиной поражения конкретного органа? Если бы ПР-антигены могли 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 [6].

Ревматическая лихорадка и ревмокардит — это осложнения стрептококковой инфекции, которые являются исключительно болезнями человека, поэтому определение патогенетически значимых звеньев этой патологии, требует решения сложной задачи по подбору «надежной» модели на животных [25, 26, 51, 69, 98]. Животные модели, включающие крупный рогатый скот, овец, свиней, собак, кошек, морских свинок, крыс и мышей, не раз использовали для воспроизведения аутоиммунных и воспалительных реакций по типу ARF/RHD. Ряд моделей на грызунах внесли значительный вклад в лучшее понимание фундаментальных механизмов миокардита и вальвулита, которые развивались при воздействии биологически активных продуктов СГА. Так, при использовании крыс линии Lewis [60, 69, 98], которым вводили стрептококковые антигены, было обнаружено развитие миокардита и вальвулита с инфильтрацией ткани мононуклеарными лейкоцитами — картина аналогичная той, которая встречается при ARF/RHD у человека. При этом наблюдалась продукция антител, которые перекрестно реагировали с белками сердечной ткани. Авторы рассматривают данную модель как надежную для изучения механизмов, приводящих к патологии миокарда и сердечных клапанов, но подчеркивают, что «сравнение экспериментальных результатов с клиническими наблюдениями для экстраполяции последовательности событий, которое следует за заражением стрептококками, приводящим к аутоиммунным осложнениям, требует особой осторожности» [98].

В наших экспериментах по моделированию стрептококкового миокардита были использованы кролики. Мы исходили из того, что IgGFc-связывающие рецепторы М- и М-подобные белки СГА не делают существенных различий в связывании IgG человека и кролика [85]. У всех кроликов, которым, как и при моделировании PSGN, вводили инактивированную вирулентную культуру СГА типа М1, обнаруживали депозицию

IgG и С3-компонента комплемента в сарколемме, в межмиофибриллярных пространствах, а также в отечной интерстициальной ткани и на базальной мембране капилляров. У этих же кроликов была выявлена положительная окраска активированных моноцитов/макрофагов на IL-6, IL-1 β и TNF α . Изменения в миокарде кроликов характеризовались выраженными деструктивно-дегенеративными изменениями в саркоплазме и миофибриллах. В частности, в саркоплазме с большим количеством гипертрофированных митохондрий отмечался частичный или полный распад крист, деструкция матрикса вплоть до полного его просветления, уменьшение количества гликогена. Повреждение и разрушение митохондрий и отек саркоплазмы наблюдали в краевых зонах мышечных волокон, прилежащих к базальной мембране капилляров. В этой же зоне проявлялись признаки разрушения миофибрилл (рис. 2). Помимо перечисленных изменений, отмечали выраженную воспалительную реакцию. Так, в капиллярах миокарда наблюдали выселение из кровотока моноцитов, их адгезию и выход в зону серозно-фибринозного отека периваскулярного пространства. По-видимому, за счет усиленной продукции провоспалительных цитокинов активированными моноцитами/макрофагами, происходило повреждение митохондрий (набухание, исчезновение крист, деструкция), которыми особенно богата сердечная мышца. Отмечали также распад миофибрилл за счет разрушения митохондрий, во множестве расположенных между миофибриллами, и разрушение саркоплазматического ретикулума. Картину иммуноморфологических изменений в миокарде кроликов, инъецированных IgG Fc-позитивным СГА, можно оценить, как миокардит, сопоставимый по характеру деструктивных изменений с ревматическим миокардитом у больных. Напротив, повреждение миокарда отсутствовало при введении штамма СГА, отрицательного по Fc-связыванию IgG [25, 26].

Для доказательства роли стрептококковых IgGFc-связывающих М- и М-подобных белков в индукции экспериментального миокардита были использованы изогенные мутанты СГА типа М22, дефектные по двум или одному из *fer*-генов, ответственных за экспрессию Mgr или Etm белков, соответственно. У кроликов, которым вводили исходный штамм типа М22 или его изогенные мутанты по одному из М-белков, была выявлена депозиция IgG и С3-комплемента в структурных элементах сердечной мышцы, продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α и описанные выше деструктивно-дегенеративные изменения миокарда. Напротив, ни у одного из кроликов, получивших инъекции двойного му-

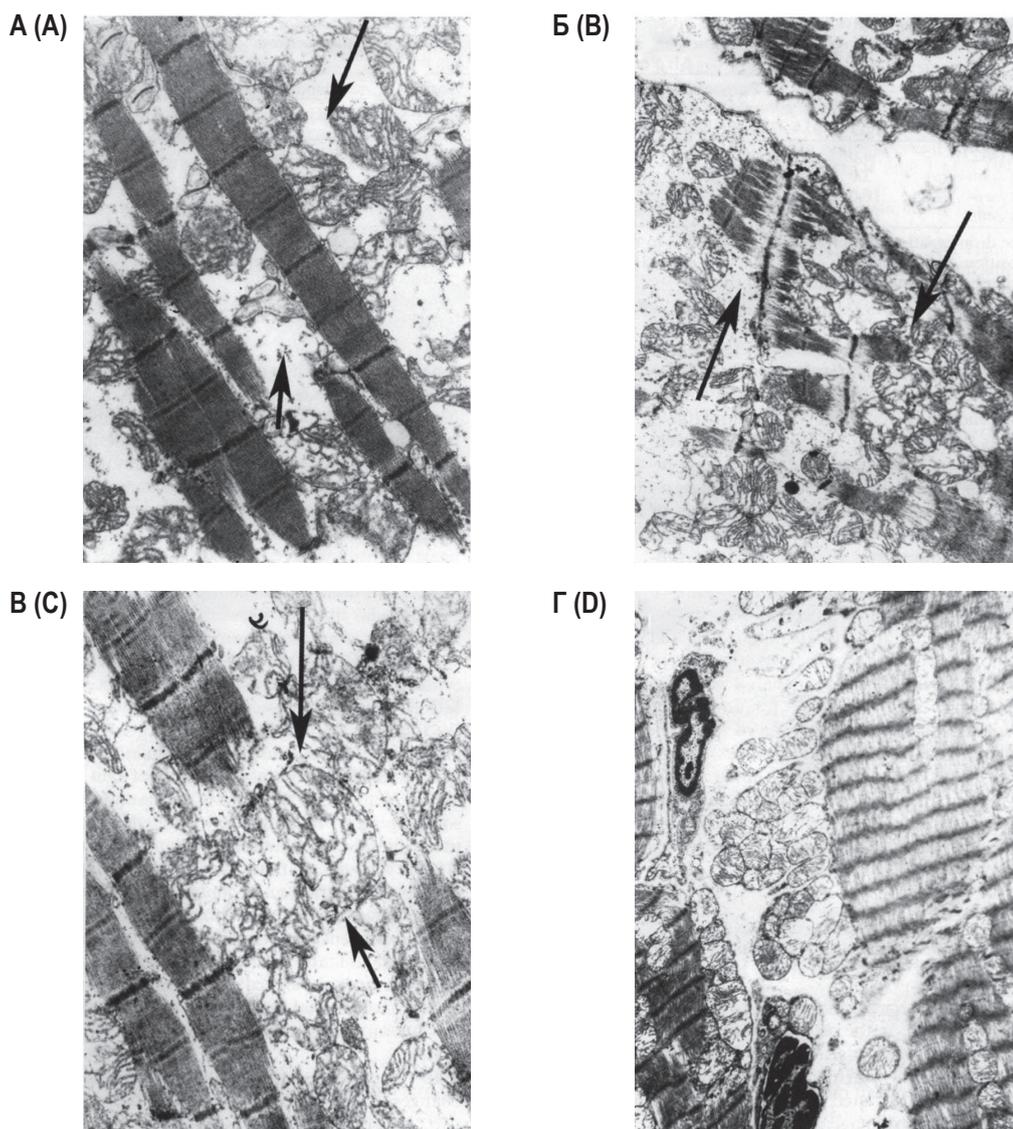


Рисунок 2. Морфологические изменения (показаны стрелками) в миокарде кролика после инъекций *S. pyogenes* типа M1, связывающего Fc-фрагмент IgG человека и кролика [25]

Примечание. А, Б, В – разрушение митохондрий и миофибрилл (TEM×16000, 16000 и 24000 соответственно); Г – морфология миокарда (норма) кролика, получившего инъекции контрольного IgG Fc-негативный штамма (TEM×16000).

Figure 2. Morphological changes (arrows) in the myocardium of the rabbit after injection of *S. pyogenes* type M1, binding the Fc fragment of human or rabbit IgG [25]

Note. A, B, C, the destruction of mitochondria and myofibrils (TEM×16000, 16000 and 24000, respectively); D, the morphology of the normal rabbit myocardium, which received injection of control IgG Fc-negative strain (TEM×16000).

танта M22, лишённого обоих M-белков, не было обнаружено депозитов или деструктивных изменений в миокарде, характерных для миокардита [25].

Данными экспериментами была подтверждена роль стрептококковых IgGFc-связывающих M- и M-подобных белков в инициации миокардита у кроликов. Именно эти же белки были ответственны за развитие экспериментального гломерулонефрита в опытах, описанных выше. Хотя миокардит и гломерулонефрит относятся к различным осложнениям СГА-инфекции, вызы-

ваемой разными M-типами, однако, полученные результаты свидетельствуют о том, что в их генезе есть общее звено, реализуемое посредством способности неиммунного связывания индуцировать аутоиммунный ответ организма, иммунное воспаление и повреждение тканей органа.

IgA-нефропатия

В современной нефрологии одно из ведущих мест занимают работы по изучению IgA-нефропатий (IgAN) – первичного гломерулонефрита, часто заканчивающегося хронической почечной недостаточностью, при которой 30-50%

пациентов нуждаются в заместительной терапии: диализе или трансплантации [78, 86, 124]. Диагностическим критерием данного заболевания служит депозиция иммуноглобулина А подкласса IgA1 в мезангиальных клетках почечных гломерул [20, 112, 124]. Авторы считают, что патогенез IgAN связан с синтезом и накоплением в крови больных молекулярных форм IgA1, недостаточных по галактозилрованию и сиализированию шарнирной области молекул IgA1 [124]. Они образуют димерные или полимерные комплексы IgA1, а также IgA1-содержащие иммунные комплексы с антигликановыми IgG-антителами против данного участка «патогенного» IgA1 [113, 119]. Их депозиция в мезангиуме, по сути, выполняет функцию триггера в развитии воспаления и IgAN [113]. IgA-содержащие комплексы в клубочках, вызывают мезангиально-пролиферативный процесс, склонный к хроническому течению с периодами ремиссий [20], возникающих, например, при диетическом питании, не содержащим глютен [42]. IgA-нефропатия может развиваться либо как первичное заболевание [115, 119], либо как следствие регуляторных нарушений в иммунной системе слизистых оболочек [97]. В этиологии IgAN значительное внимание отводится вирусным и бактериальным инфекциям. Существенное место в патогенезе IgAN принадлежит и СГА-инфекциям [84, 89]. Каждая из этих причин накладывает свой отпечаток на генез IgAN. Так, например, галактозо-дефицитные формы IgA1, на фоне инфекции, вызванной IgAFc-связывающими штаммами типов М4 и М60 *S. pyogenes*, активнее других форм IgA1 взаимодействуют с IgAFc-рецепторами М-подобного белка Agr, формируя при этом комплексы IgA1-IgAFc α , которые откладываются в гломерулах и ведут к мезангиально-пролиферативной IgAN [106, 107]. В качестве IgAFc-рецептора могут выступать либо Emm-белки большинства *emm*-генотипов СГА, связывающие как IgA [108], так и IgG, либо Agr-белки СГА *emm*-генотипов 4 и 60. Штаммы СГА этих типов связывают в основном IgA и крайне слабо – IgG. Согласно этому, в патогенезе IgAN участвуют различные IgA-содержащие комплексы, а именно, указанные выше комплексы «патогенных» IgA1-димеров и полимеров с IgG-антигликановыми антителами, либо комплексы IgA с Fc α -белком СГА. Однако, удельный вклад каждого из них в инициации IgAN нуждается в уточнении, поскольку очевидно, что IgA1 в полимерной форме либо в комплексе с IgG-антителами, сам может вызывать поражение гломерул, в том числе и на фоне стрептококковой инфекции.

Эксперименты по моделированию IgAN с использованием штамма типа М60, связывающе-

го главным образом Fc-фрагмент IgA человека, указывают на его высокую IgA-нефритогенную активность [3]. У подопытных животных имела место воспалительная реакция, которая проявлялась в выраженной лимфоцитарной инфильтрации тканей в зонах поражения структур нефронов; обнаруживалась депозиция IgA и С3-компонента комплемента в мезангиуме гломерул (рис. 3) и продукция провоспалительного цитокина TNF α . Именно в этих случаях наблюдалась воспалительная инфильтрация тканей [3]. Показатели поражения значительно варьировали в зависимости, по-видимому, от индивидуальной чувствительности кроликов. Разброс подобных показателей наблюдали и японские авторы при моделировании IgAN на мышах [55]. Ни у одного кролика не удалось выявить депозицию IgG, притом, что имела место выраженная депозиция IgA. По-видимому, она была результатом отложения комплексов IgA с Fc α -рецепторным белком СГА типа М60. Данное допущение вполне может служить подтверждением вывода шведских авторов, обнаруживших в биоптатах от пациентов с IgA-нефропатией Fc α -белок Agr [107]. Поскольку депозиция IgA-содержащих комплексов в мезангиальных клетках гломерул считается достоверным критерием диагностики IgAN, вызванной СГА [106], нам, по-видимому, удалось создать «кроличью» модель IgAN посредством IgAFc-связывающего штамма СГА.

Согласно современным представлениям, для первичной формы IgAN типичны депозиты, содержащие IgA в сочетании с анти-IgA-антителами класса IgG [119], между тем как для «стрептококковой» IgAN характерно образование комплексов на основе IgAFc-рецепторных белков СГА [107], хотя в обоих случаях IgA представлен дефицитным по галактозе IgA1. Этими различиями могут определяться механизмы отложения комплексов на структурах гломерул. При первичной форме депозиция должна происходить, по-видимому, за счет Fc-рецепторов ткани [65]; во втором случае посредником служит Fc α -связывающий Agr белок СГА [106]. За рамками нашей работы открытым остается вопрос о том имеется ли в депозитах почечных гломерул дефектный IgA? Его присутствие позволило бы с большим основанием считать предлагаемую модель полностью соответствующей IgA-нефропатии человека.

Напомним, что IgA1 имеется только у человека и приматов, но не у других видов животных. Поэтому при моделировании на кроликах IgAN речь всегда будет идти не об IgA1, а лишь об IgA, хотя присутствие аномального IgA в организме экспериментального животного нельзя исключить при дисбиозе и нарушении иммунитета слизистых оболочек. Ранее были описаны опыты

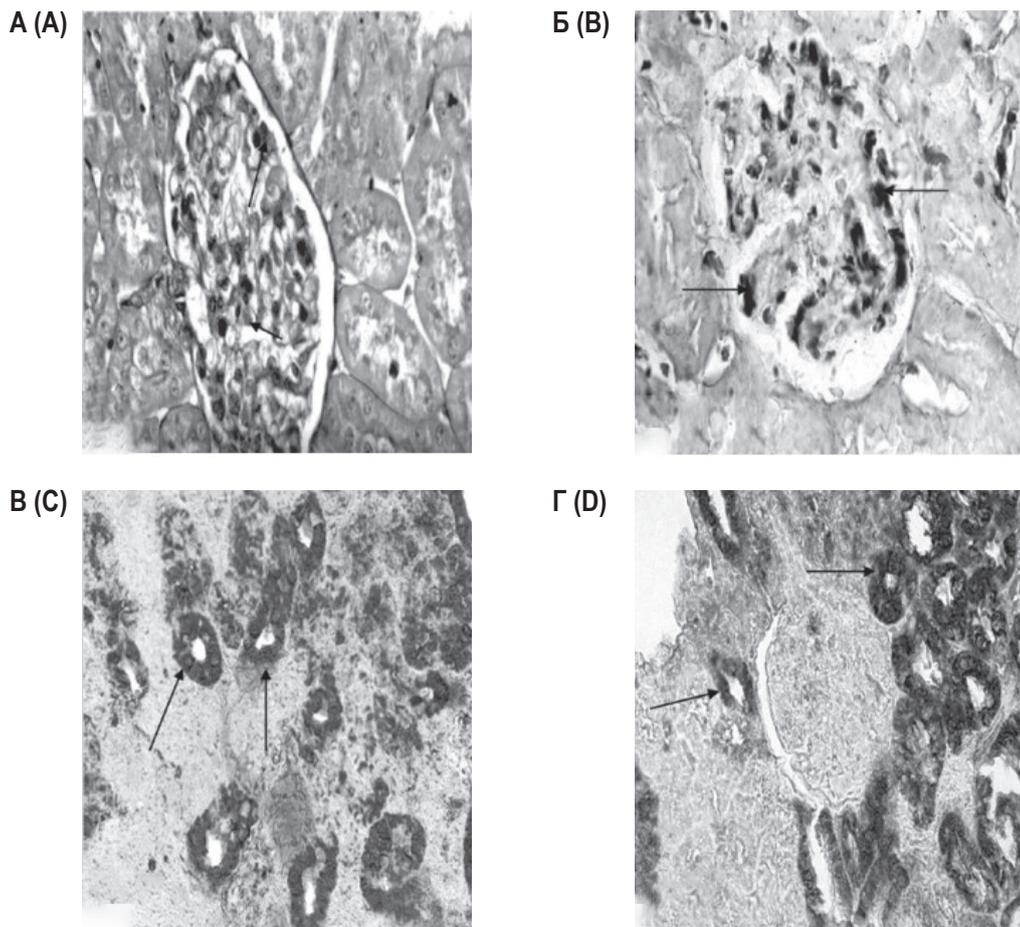


Рисунок 3. Иммуноморфологические изменения в корковом и мозговом веществе почки кролика, индуцированные *S. pyogenes* типа М 60 [3]

Примечание. А, Б – депозиты IgA в мезангиальных клетках почечного клубочка (стрелки); В – отложение С3-компонентов комплемента в клетках канальцев (стрелки) мозгового слоя почки; Г – отложение С3-компонентов комплемента в клетках проксимальных канальцев (стрелки), окружающих почечный клубочек в корковом веществе. А, Б, В, Г – иммуногистохимическая окраска, $\times 750$.

Figure 3. Immunomorphological changes in the cortical and medullary substances of the rabbit kidney induced by *S. pyogenes* type М 60 [3]

Note. A, B, deposits of IgA in the mesangial cells of the renal glomeruli (arrows); C, deposition of C3 complement components in the cells of the tubules (arrows) of the medullary layer of the kidney; D, deposition of C3 complement components in the cells of the proximal tubules (arrows) surrounding the renal glomerulus in the cortical substance. A, B, C, D, immunohistochemical staining, $\times 750$.

на грызунах, в которых удавалось воспроизводить признаки истинной IgAN, например, синтез галактозо-дефицитных IgA, их депозицию в мезангиуме и характерное поражение гломерул. Следует указать на модель IgAN на крысах [118], в том числе с использованием вируса парагриппа [61]. Созданы эффективные модели IgAN на мышах, в которых процесс определялся синтезом дефектных по галактозе IgA [94, 111]. Именно на мышинной модели были показаны механизмы формирования IgA-содержащих комплексов и их отложения в мезангиуме. Речь идет об участии в этих реакциях аномального IgA, растворимого

белка CD89, рецептора трансферрина и фермента транслютаминазы [17, 18].

Представляют интерес работы, связанные с патологией лимфоидной ткани глотки и гортани у человека [14, 73], авторы которых обнаружили наличие дефектных IgA1 не только в сыворотке, но и в тонзиллярных лимфоцитах.

Анализ обширных данных допускает, что патология почек, развивающаяся как следствие СГА-инфекций, может изучаться на моделях животных, сопоставимых с PSGN и IgAN человека. Первый процесс инициируется Fc γ -рецепторными М-белками, а второй – Fc α -рецепторными белками СГА. При этом, PSGN

чаще протекает как мембранозно-пролиферативный процесс, вызванный отложением иммунных комплексов в капсуле почечных клубочков. Между тем, для IgAN типичен мезангиально-пролиферативный процесс, обусловленный отложением Fc α -связывающего белка в мезангиальных клетках гломерул. Рассмотренные данные подчеркивают важность выдвигаемых представлений об актуальности феномена неиммунного связывания иммуноглобулинов G и A при осложнениях стрептококковой инфекции, даже для различающихся патологических процессов.

Заключение

Стрептококка группы A разных M-типов обладают способностью неиммунно связывать IgG, IgA и иммунные комплексы человека и некоторых млекопитающих. Изучение данного феномена у *S. pyogenes* представляет несомненный научный интерес как в плане изучения патогенных свойств данного возбудителя, так и при изучении патогенеза аутоиммунных последствий стрептококковой инфекции. С этой целью моделирование указанных процессов на кроликах является наиболее целесообразным подходом, поскольку имеет ряд преимуществ. В отличие от мышинного IgG, который не связывается с M- и M-подобными белками, кроличий IgG обладает такой активностью, хотя и в меньшей степени, чем IgG человека. Поскольку распространение СГА-инфекций ограничено человеческой популяцией, нельзя ожидать, что у неиммунизированных кроликов будут антитела к СГА, способные

повлиять на исследование аутоиммунных осложнений, подобных стрептококковому гломерулонефриту или миокардиту. Кроме того, в обычных условиях у кроликов отсутствуют аутоантитела к собственным иммуноглобулинам, что служит удобным фоном для иммуноморфологических исследований соответствующих тканей при стрептококковой патологии.

Исследования с целью определения инициирующих факторов в патологии, всегда актуальны, поскольку направляют мысль на поиск средств и методов терапевтической и профилактической направленности, особенно в случаях, когда ее причина неизвестна или спорна. Условия или факторы, которые определяют переход инфекции в осложнение, должны рассматриваться как инициирующие, а эффективность лечебных и профилактических мер может служить критерием результативности исследования. Применительно к СГА-инфекции, внимания заслуживает иммуноглобулин-связывающая функция M-белков и использование препаратов IgG и их Fc-фрагментов для подавления перехода инфекции в осложнение. Актуальность вопроса определяет необходимость дальнейшего изучения самого феномена неиммунного связывания и частных аспектов проблемы; к примеру, механизмов индукции гломерулонефрита или миокардита рекомбинантными M- и M-подобными белками *S. pyogenes*, а также патогенеза IgA-нефропатии стрептококковой природы, для подтверждения инициирующей роли Fc-рецепторных белков СГА в развитии указанных осложнений.

Список литературы / References

1. Бурова Л.А., Гаврилова Е.А., Пигаревский П.В., Тотолян Артем А. Роль стрептокиназы в моделировании постстрептококкового гломерулонефрита // Инфекция и иммунитет, 2021. Т. 11, № 5. С. 853-864. [Burova L.A., Gavrilova E.A., Pigarevsky P.V., Totolian Artem A. Role of streptokinase in experimental streptococcal glomerulonephritis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, Vol. 11, no. 5, pp. 853-864. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ARO-1594.
2. Бурова Л.А., Пигаревский П.В., Снегова В.А., Тотолян А.А. Влияние Fc-фрагментов нормального иммуноглобулина G на развитие гломерулонефрита, индуцированного штаммами *Streptococcus pyogenes* // Инфекция и иммунитет, 2020. Т. 10, № 1 С. 55-63. [Burova L.A., Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Totolian A.A. Influence of Fc fragments of normal immunoglobulin G on the development of glomerulonephritis induced by *Streptococcus pyogenes* strains. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, Vol. 10, no. 1, pp. 55-63. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IOI-1226.
3. Бурова Л.А., Пигаревский П.В., Снегова В.А., Дуплик Н.В., Шален К., Тотолян А.А. Нефритогенность IgA-связывающих *Streptococcus pyogenes*. Моделирование IgA-гломерулонефрита // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 3. С. 221-230. [Burova L.A., Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Duplik N.V., Schalen K., Totolian Artem A. Nephritogenic activity of IgA-binding *Streptococcus pyogenes*. An experimental model of IgA glomerulonephritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 221-230. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-221-230.
4. Бурова Л.А., Пигаревский П.В., Снегова В.А., Кулешевич Е.В., Жарков Д.А., Шален С., Тотолян А.А. Нефритогенная активность *Streptococcus pyogenes* генотипов emm1 и emm12, различающихся по источнику выделения // Инфекция и иммунитет, 2015. Т. 5, № 3. С. 233-242. [Burova L.A., Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Kuleshevich E.V., Zharkov D.A., Schalen C., Totolian A.A. Nephritogenic activity of *Streptococcus pyogenes*

genotypes emm1 and emm12, differing by the source of isolation. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, Vol. 5, no. 3, pp. 233-242. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-233-242.

5. Бурова Л.А., Кристенсен П., Грубб Р., Шален К., Огурцов Р.П. Индукция синтеза антииммуноглобулинов при иммунизации кроликов стрептококками группы А // Вестник АМН СССР, 1986. № 7. С. 63-70. [Burova L.A., Christensen P., Grubb R., Schalen C., Ogurtzov R.P. Induction of antiimmunoglobulin synthesis during immunization of rabbits with group A streptococci. *Vestnik AMN SSSR = Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences*, 1986, no. 7, pp. 63-70. (In Russ.)]

6. Тотолян Артем А., Бурова Л.А., Пигаревский П.В. Экспериментальный постстрептококковый гломерулонефрит. СПб.: Человек, 2019. 108 с. [Totolian Artem A., Burova L.A., Pigarevsky P.V. Experimental poststreptococcal glomerulonephritis]. St. Petersburg: Chelovek, 2019. 108 p.

7. Тотолян Артем А., Бурова Л.А. Fc-рецепторные белки *Streptococcus pyogenes* и патогенез постинфекционных осложнений (критический обзор) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2014. № 3. С. 78-91. [Totolian Artem A., Burova L.A. Fc-receptor proteins of *Streptococcus pyogenes* and the pathogenesis of post-infection complications (critical review). *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 3, pp.78-91. (In Russ.)]

8. Тотолян Артем А., Бурова Л.А., Нагорнев В.А., Пигаревский П.В. Анализ механизмов развития иммунопатологического острого постстрептококкового гломерулонефрита (AGN) // Терапевтический архив, 2008. Т. 80, № 6. С. 90-95. [Totolian Artem A., Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V. Analysis of mechanisms of development of immunopathological post-streptococcal glomerulonephritis (APSGN). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2008, no. 6, pp. 90-95. (In Russ.)]

9. Akesson P., Schmidt K.H., Cooney J., Björck L. M1 protein and protein H: IgGfc- and albumin-binding streptococcal surface proteins encoded by adjacent genes. *Biochem. J.*, 1994, Vol. 300, Pt 3, pp. 877-886.

10. Almroth G., Lindell A., Aselius H., Sörén L., Svensson L., Hultman P., Eribe E.R., Olsen I. Acute glomerulonephritis associated with *streptococcus pyogenes* with concomitant spread of *Streptococcus constellatus* in four rural families. *Ups. J. Med. Sci.*, 2005, Vol. 110, no. 3, pp. 217-231.

11. Balter S., Benin A., Pinto S.W., Teixeira L.M., Alvim G.G., Luna E., Jackson D., LaClaire L., Elliott J., Facklam R., Schuchat A. Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *Lancet*, 2000, Vol. 355, no. 9217, pp. 1776-1780.

12. 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, pp. 495-509.

13. Barnham M., Thornton T.J., Lange K. Nephritis caused by *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C). *Lancet*, 1983, no. 1, pp. 945-948.

14. Barratt J., Smith A.C., Feehally J. The pathogenic role of IgA1 O-linked glycosylation in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, 2007. Vol. 12, no. 3, pp. 275-284.

15. Berge A., Sjobring U. PAM, a novel plasminogen-binding protein from *Streptococcus pyogenes*. *J. Biol. Chem.*, 1993, Vol. 268, no. 34, pp. 25417-25424.

16. Berggard K., Johnsson E., Morfeldt E., Persson J., Stalhammar-Carlemalm M., Lindahl G. 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, pp. 539-551.

17. Berthelot L., Monteiro R.C. Formation of IgA deposits in Berger's disease: what we learned from animal models. *Biol. Aujourd'hui*, 2013, Vol. 207, no. 4, pp. 241-247.

18. Berthelot L., Papista C., Maciel T.T., Biarnes-Pelicot M., Tissandie E., Wang P.H., Tamouza H., Jamin A., Bex-Coudrat J., Gestin A., Boumediene A., Arcos-Fajardo M., England P., Pillebout E., Walker F., Daugas E., Vrtošnik F., Flamant M., Benhamou M., Cogné M., Moura I.C., Monteiro R.C. Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, no. 4, pp. 793-806.

19. 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, pp. 1968-1974.

20. Boyd J.K., Cheung C.K., Molyneux K., Feehally J., Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.*, 2012, Vol. 81, no. 9, pp. 833-843.

21. Buffalo C.Z., Bahn-Suh A.J., Hirakis S.P., Biswas T., Amaro R.E., Nizet V., Ghosh P. Conserved patterns hidden within group A *Streptococcus* M protein hypervariability recognize human C4b-binding protein. *Nat. Microbiol.*, 2016, Vol. 1, no. 11, 16155. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.155.

22. Burova L., Pigarevsky P., Duplik N., Snegova V., Suvorov A., Schalen C., Totolian Artem. Immune complex binding *Streptococcus pyogenes* type M12/emm12 in experimental glomerulonephritis. *JMM*, 2013, Vol. 62, Pt 9, pp. 1272-1280.

23. Burova L.A., Pigarevsky P.V., Seliverstova V.G., Gupalova T.V., Schalen C., Totolian A.A. Experimental poststreptococcal glomerulonephritis elicited by IgG Fc-binding M family proteins and blocked by IgG Fc-fragment. *APMIS*, 2012, Vol. 120, pp. 359-362.

24. Burova L. A., Gavrilova E.A., Gupalova T.V., Pigarevsky P.V., Nagornev V.A., Grubb R., Schalen C., Totolian A.A. Inhibition of experimental post-streptococcal glomerulonephritis in rabbits by IgG Fc fragments. In: *Streptococci – New Insights into an Old Enemy* (Ed. K.S. Sriprakash). Published by Elsevier B.V., ICS, 2006, Vol. 1289, pp. 359-362.

25. Burova L. A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V., Gladilina M.M., Gavrilova E.A., Seliverstova V.G., Totolian A.A., Thern A., Schalen C. 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, pp. 21-30.
26. Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V., Gladilina M.M., Molchanova I.V., Gavrilova E.A., Seliverstova V.G., Totolian A.A., Thern A., Schalen C. Induction of myocarditis in rabbits injected with group A streptococci. *Indian J. Med. Res.*, 2004, Vol. 119 (Suppl.), pp. 183-184.
27. Burova L., Therne A., Pigarevsky P., Gladilina M., Seliverstova V., Gavrilova E., Nagornev V., Schalen C., Totolian Artem. Role of group A streptococcal IgG-binding proteins in triggering experimental glomerulonephritis in the rabbit. *APMIS*, 2003, Vol. 111, pp. 955-962.
28. Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V., Gladilina M.M., Seliverstova V.G., Schalen C., Totolian A.A. Triggering of renal tissue damage in the rabbit by IgG Fc-receptor positive group A streptococci. *APMIS*, 1998, Vol. 106, pp. 277-287.
29. Burova L.A., Koroleva I.V., Ogurtzov R.P., Murashov S.V., Svensson M.-L., Schalen C. Role of streptococcal IgG Fc-receptor in tissue deposition of IgG in rabbits immunized with *Streptococcus pyogenes*. *APMIS*, 1992, Vol. 100, pp. 567-574.
30. 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, pp. 443-448.
31. Burova L.A., Christensen P., Grubb R., Schalen C., Svensson M.-L., Beltukov P.P., Totolian Artem A. Anti-immunoglobulins in experimental streptococcal immunization: relation to bacterial growth conditions and Fc-receptors. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, 1985, Vol. 93, no. 1, pp. 19-23.
32. Carapetis J.R., Beaton A., Cunningham M.W., Guilherme L., Karthikeyan G., Mayosi B.M., Sable C., Steer A., Wilson N., Wyber R., Zühlke L. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, Vol. 2, 15084. doi: 10.1038/nrdp.2015.84.
33. 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, pp. 685-694.
34. 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, pp. 28-39.
35. Cedervall T., Johansson M.U., Akerstrom B. Coiled-coil structure of group A streptococcal M proteins. Different temperature stability of class A and C proteins by hydrophobic-nonhydrophobic amino acid substitutions at heptad positions a and d. *Biochemistry*, 1997, Vol. 36, no. 16, pp. 4987-4994.
36. Cedervall T., Akesson P., Stenberg L., Herrmann A., Akerstrom B. Allosteric and temperature effects on the plasma protein binding by streptococcal M protein family members. *Scand. J. Immunol.*, 1995, Vol. 42, no. 4, pp. 433-441.
37. Christensen P., Sramec J., Zatterstrom U. Binding of aggregated IgG in the presence of fresh serum: strong association with type 12 group A streptococci. Absence of binding among nephritogenic type 49 strains. *APMIS*, 1981, Vol. 89, no. 2, pp. 87-91.
38. Christensen P., Oxelius V.-A. A reaction between some streptococci and IgA myeloma proteins. *Acta Path. Microbiol. Scand., Sect. C*, 1975, Vol. 83, pp. 184-188.
39. Cole J.N., McArthur J.D., McKay F.C., Sanderson-Smith M.L., Cork A.J., Ranson M., Rohde M., Itzek A., Sun H., Ginsburg D., Kotb M., Nizet V., Chhatwal G.S., Walker M.J. Trigger for group A streptococcal M1T1 invasive disease. *FASEB J.*, 2006, Vol. 20, no. 10, pp. 1745-1747.
40. Collin M., Olsén A. Effect of SpeB and EndoS from *Streptococcus pyogenes* on human immunoglobulins. *Infect. Immun.*, 2001, Vol. 69, no. 11, pp. 7187-7189.
41. 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, pp. 3046-3055.
42. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015, Vol. 30, no. 3, pp. 360-366.
43. Cu G.A., Mezanno S., Bannan J.D., Zabriskie J.B. Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 1998, Vol. 54, no. 3, pp. 819-826.
44. Cunningham M.W. Molecular mimicry, autoimmunity, and infection: the cross-reactive antigens of group A Streptococci and their sequelae. *Microbiol. Spectr.*, 2019, Vol. 7, no. 4, 10.1128/microbiolspec.GPP3-0045-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0045-2018.
45. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000, Vol. 13, no. 3, pp. 470-511.
46. Ermert D., Weckel A., Agarwal V., Frick I.M., Bjorck L., Blom A.M. 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, pp. 32172-32183.
47. Facklam R., Beall B., Efstratiou A., Fischetti V., Johnson D., Kaplan E., Kriz P., Lovgren M., Martin D., Schwartz B., Totolian A., Bessen D., Hollingshead S., Rubin F., Scott J., Tyrrell G. *emm* typing and validation of provisional M types for group A streptococci. *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, no. 5, pp. 247-253.
48. Forsgren A., Sjoquist J. "Protein A" from *S. aureus*. I. Pseudoimmune reaction with human gamma-globulin. *J. Immunol.*, 1966, Vol. 97, no. 6, pp. 822-827.

49. Ghosh P. Variation, Indispensability, and masking in the M protein. *Trends Microbiol.*, 2018, Vol. 26, no. 2, pp. 132-144.
50. Gomes-Guerrero C., Duque N., Casado M.T., Pastor C., Blanco J., Mampaso F., Vivanco F., Egido J. Administration of IgGfC-fragments prevents glomerular injury in experimental immune complex nephritis. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, no. 4, pp. 2091-2101.
51. Gorton D., Sikder S., Williams N.L., Chilton L., Rush C.M., Govan B.L., Cunningham M.W., Ketheesan N. Repeat exposure to group A streptococcal M protein exacerbates cardiac damage in a rat model of rheumatic heart disease. *Autoimmunity*, 2016, Vol. 49, no. 8, pp. 563-570.
52. Grov A., Myklestd B., Oeding F. Immunochemical studies on antigen preparations from *Staphylococcus aureus*. 1. Isolation and chemical characterization of antigen A. *Acta Path. Microb. Scand.*, 1964, Vol. 61, pp. 588-596.
53. Grubb R., Burova L., Hultquist R., Schalen C., Totolian A. Anti-IgG-allotypic specificities of spontaneously occurring anti-immunoglobulins. In: "Antibodies-protective, destructive and regulatory role" (Eds. Milgrome F., Abeyounis C., Albin B.), Karger, Basel, 1985, pp. 224-233.
54. Haanes E.J., Heath D.G., Cleary P.P. Architecture of the vir regulons of group A streptococci parallels opacity factor phenotype and M protein class. *J. Bacteriol.*, 1992, Vol. 174, no. 15, pp. 4967-4976.
55. Hashimoto A., Suzuki Y., Suzuki H., Ohsawa I., Brown R., Hall S., Tanaka Y., Novak J., Ohi H., Tomino H. Determination of severity of murine IgA nephropathy by glomerular complement activation by aberrantly glycosylated IgA and immune complexes. *Am. J. Pathol.*, 2012, Vol. 181, no. 4, pp. 1338-1347.
56. Hollingshead S.K., Arnold J., Readdy T.L., Bessen D.E. Molecular evolution of a multigene family in group A Streptococci. *Mol. Biol. Evol.*, 1994, Vol. 11, no. 2, pp. 208-219.
57. Hollingshead S.K., Readdy T.L., Yung D.L., Bessen D.E. Structural heterogeneity of the emm gene cluster in group A streptococci. *Mol. Microbiol.*, 1993, Vol. 8, no. 4, pp. 707-717.
58. Honda-Ogawa M., Ogawa T., Terao Y., Sumitomo T., Nakata M., Ikebe K., Maeda Y., Kawabata S. Cysteine proteinase from *Streptococcus pyogenes* enables evasion of innate immunity via degradation of complement factors. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 22, pp. 15854-15864.
59. Horton R.E., Vidarsson G. Antibodies and their receptors: different potential roles in mucosal defense. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 200. doi: 10.3389/fimmu.2013.00200.
60. Huang J., Xie X., Lin Z.F., Luo M.Q., Yu B.Y., Gu J.R. Induction of myocarditis lesions in Lewis rats by formalin-killed cells of group A Streptococcus. *J. Int. Med. Res.*, 2009, Vol. 37, no. 1, pp. 175-181.
61. Jessen R.H., Emancipator S.N., Jacobs G.H., Nedrud J.G. Experimental IgA-IgG nephropathy induced by a viral respiratory pathogen. Dependence on antigen form and immune status. *Lab. Invest.*, 1992, Vol. 67, no. 3, pp. 379-386.
62. 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, pp. 3557-3564.
63. Katerov V., Andreev A., Schalen C., Totolian A. Protein F, a fibronectin-binding protein of *Streptococcus pyogenes*, also binds human fibrinogen: isolation of the protein and mapping of the binding region. *Microbiology (Reading)*, 1998, Vol. 144, Pt 1, pp. 119-126.
64. Kollman J.M., Pandi L., Sawaya M.R., Riley M., Doolittle R.F. Crystal structure of human fibrinogen. *Biochemistry*, 2009, Vol. 48, no. 18, pp. 3877-3886.
65. Kovalenko P., Fujinaka H., Yoshida Y., Kawamura H., Qu Z., El-Shemi A., Li H., Matsuki A., Bilim V., Yaoita E., Abo T., Uchiyama M., Yamamoto T. Fc receptor-mediated accumulation of macrophages in crescentic glomerulonephritis induced by antiglomerular basement membrane antibody administration in WKY rats. *Int. Immunol.*, 2004, Vol. 16, no. 5, pp. 625-634.
66. 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, pp. 1401-1406.
67. Kronvall G., Bjorck L., Myhre E.B., Wannamaker L.W. Binding of aggregated β_2 -microglobulin, IgG, IgA and fibrinogen to group A, C and G streptococci with special reference to streptococcal M protein. In: "Pathogenic streptococci" (Ed. Parker M.T.) Reedbooks Ltd, England, 1979, pp. 74-76.
68. Lebrun L., Pillot J., Grangeot-Keros L. Significance of anti-IgG antibodies obtained by immunization of rabbits with same streptococcal strains. *Ann. Inst. Pasteur Immunol.*, 1982, Vol. 133, pp. 45-56.
69. Li Y., Heuser J.S., Kosanke S.D., Hemri M., Cunningham M. W. Cryptic epitope identified in rat and human cardiac myosin S2 region induces myocarditis in the Lewis rat. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 5, pp. 3225-3234.
70. Lindahl G. An Odyssey in word of M proteins. In: Perspectives on receptors and resistance (Ed. Kronvall G.), Stockholm, 2013, pp. 13-23.
71. 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, pp. 87-93.
72. Lindahl G., Akerstrom B. Receptor for IgA in group A streptococci: cloning of the gene and characterization of the protein expressed in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.*, 1989, Vol. 3, no. 2, pp. 239-247.
73. Liu H., Peng Y., Liu F., Xiao W., Zhang Y., Li W. Expression of IgA class switching gene in tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy. *Inflamm. Res.*, 2011, Vol. 60, no. 9, pp. 869-878.
74. Luo Y.H., Kuo C.F., Huang K.J., Wu J.J., Lei H.-Y., Lin M.T., Chuang W.-J., Liu C.-C., Lin C.-F., Lin Y.-S. Streptococcal pyrogenic exotoxin B antibodies in a mouse model of glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 2007, Vol. 72, no. 6, pp. 716-724.

75. Ly D., Taylor J.M., Tsatsaronis J.A., Monteleone M.M., Skora A.S., Donald C.A., Maddocks T., Nizet V., West N.P., Ranson M., Walker M.J., McArthur J.D., Sanderson-Smith M.L. Plasmin(ogen) acquisition by group A Streptococcus protects against C3b-mediated neutrophil killing. *J. Innate Immun.*, 2014, Vol. 6, no. 2, pp. 240-250.
76. Macheboeuf P., Buffalo C., Fu C.Y., Zinkernagel A.S., Cole J.N., Johnson J.E., Nizet V., Ghosh P. Streptococcal M1 protein constructs a pathological host fibrinogen network. *Nature*, 2011, Vol. 472, no. 7341, pp. 64-68.
77. Maharaj S., Seegobin K., Chrzanowski S., Chang S. Acute glomerulonephritis secondary to Streptococcus anginosus. *BMJ Case Rep.*, 2018, Vol. 2018, bcr2017223314. doi: 10.1136/bcr-2017-223314.
78. Maixnerova D., Reily C., Bian Q., Neprasova M., Novak J., Tesar V. Markers for the progression of IgA nephropathy. *J. Nephrol.*, 2016, Vol. 29, no. 4, pp. 535-541.
79. McIntosh R.M., Allen J.E., Rabideau D., Carcio R., Rubio L., Rodriues-Iturbe B. The role of interaction between streptococcal products and immunoglobulins in the pathogenesis of glomerular and vascular injure. In: "Streptococcal diseases and the immune response" (Eds. Read S.E., Zabriskie J.B.), New York, London Academic Press, 1980, pp. 585-596.
80. McIntosh R.M., Kaufman D.B., McIntosh J.R., Griswold W.R. Glomerular lesions produced in rabbits by autologous serum and autologous IgG modified by treated with a culture of a β -hemolytic streptococcus. *J. Med. Microbiol.*, 1972, Vol. 5, no. 1, pp. 1-7.
81. McIntosh R.M., Kulvinskis C., Kaufman D.B. Alteration of the chemical composition of human immunoglobulin G by *Streptococcus pyogenes*. *J. Med. Microbiol.*, 1971, Vol. 4, no. 4, pp. 535-538.
82. McMillan D.J., Dreze P.A., Vu T., Bessen D.E., Guglielmini J., Steer A.C., Carapetis J.R., van Melder L., Sriprakash K.S., Smeesters P.R. Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, Vol. 19, no. 5, pp. 222-229.
83. McNamara C., Zinkernagel A.S., Macheboeuf P., Cunningham M.W., Nizet V., Ghosh P. Coiled-coil irregularities and instabilities in group A Streptococcus M1 are required for virulence. *Science*, 2008, Vol. 319, no. 5868, pp. 1405-1408.
84. Meng H., Ohtake H., Ishida A., Ohta N., Kakehata S., Yamakawa M. IgA production and tonsillar focal infection in IgA nephropathy. *J. Clin. Exp. Hematop.*, 2012, Vol. 52, no. 3, pp. 161-170.
85. Mills J.O., Ghosh P. Nonimmune antibody interactions of Group A Streptococcus M and M-like proteins. *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, no. 2, e1009248. doi: 10.1371/journal.ppat.1009248.
86. Moriyama T., Tanaka K., Iwasaki C., Oshima Y., Ochi A., Kataoka H., Itabashi M., Takei T., Uchida K., Nitta K. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1012 patients at a single center in Japan. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 3, e91756. doi: 10.1371/journal.pone.0091756.
87. Myhre E.B., Kronvall G. Immunoglobulin binding to group A, C and G streptococci. In: "Pathogenic streptococci" (ed. Parker M.T.) Reedbooks Ltd, England, 1979, pp. 76-78.
88. Myhre E.B., Kronvall G. Heterogeneity of nonimmune immunoglobulin Fc reactivity among gram-positive cocci. Description of three major types of receptors for human immunoglobulin G. *Infect. Immun.*, 1977, Vol. 17, no. 3, pp. 475-482.
89. Nakata J., Suzuki Y., Suzuki H., Sato D., Kano T., Yanagawa H., Matsuzaki K., Horikoshi S., Novak J., Tomino Y. Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 2, e89707. doi: 10.1371/journal.pone.0089707
90. Nilson B.H., Frick I.M., Akesson P., Forsen S., Bjorck L., Akerstrom B., Wikström M. 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, pp. 13688-13698.
91. Nordstrand A., McShan W.M., Ferretti J.J., Holm S.E., Norgren M. Allele substitution of the streptokinase gene reduces the nephritogenic capacity of Group A streptococcal strain NZ131. *Infect. Immun.*, 2000, Vol. 68, no. 3, pp. 1019-1025.
92. Nordstrand A., Norgren M., Ferretti J.J., Holm S.E. Streptokinase as a mediator of acute post-streptococcal glomerulonephritis in an experimental mouse model. *Infect. Immun.*, 1998, Vol. 66, no. 1, pp. 315-321.
93. Nordstrand A., Norgren M., Holm S.E. An experimental model for acute glomerulonephritis in mice. *APMIS*, 1996, Vol. 104, pp. 805-816.
94. Okazaki K., Suzuki Y., Otsuji M., Suzuki H., Kihara M., Kajiyama T., Hashimoto A., Nishimura H., Brown R., Hall S., Novak J., Izui S., Hirose S., Tomino Y. Development of a model of early-onset IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, Vol. 23, no. 8, pp. 1364-1374.
95. Phillips G.N. Jr., Flicker P.F., Cohen C., Manjula B.N., Fischetti V.A. Streptococcal M protein: alpha-helical coiled-coil structure and arrangement on the cell surface. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1981, Vol. 78, no. 8, pp. 4689-4693.
96. Phillips J., Palmer A., Baliga R. Glomerulonephritis associated with acute pneumococcal pneumonia: a case report. *Pediatr. Nephrol.*, 2005, Vol. 20, no. 10, pp. 1494-1495.
97. Piccolo M., de Angelis M., Lauriero G., Montemurno E., di Cagno R., Gobbetti M. Salivary microbiota associated with immunoglobulin A nephropathy. *Microb. Ecol.*, 2015, Vol. 70, no. 2, pp. 557-565.
98. Rafee R.A.M., Sikder S., Hamlin A.S., Andronicos N.M., McMillan D.J., Sriprakash K.S. Natkunam ketheesan requirements for a robust animal model to investigate the disease mechanism of autoimmune complications associated with ARF/RHD. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, Vol. 8, 675339. doi: 10.3389/fcsm.2021.675339.

99. Ringdahl U., Svensson H.G., Kotarsky H., Gustafsson M., Weineisen M., Sjöbring U. A role for the fibrinogen-binding regions of streptococcal M proteins in phagocytosis resistance. *Mol. Microbiol.*, 2000, Vol. 37, no. 6, pp. 1318-1326.
100. Rios-Steiner J.L., Schenone M., Mochalkin I., Tulinsky A., Castellino F.J. Structure and binding determinants of the recombinant kringle-2 domain of human plasminogen to an internal peptide from a group A Streptococcal surface protein. *J. Mol. Biol.*, 2001, Vol. 308, no. 4, pp. 705-719.
101. Rodriguez-Iturbe B. Autoimmunity in acute poststreptococcal GN: A neglected aspect of the disease. *JASN*, 2021, Vol. 32, no. 3, pp. 534-542.
102. Rodriguez-Iturbe B., Haas M. Post-Streptococcal glomerulonephritis. In: *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
103. Rodriguez-Iturbe B., Musser J.M. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, Vol. 19, no. 10, pp. 1855-1864.
104. 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, pp. 20-30.
105. Schalen C., Kurl D.N., Christensen P. Independent binding of native and aggregated IgG in group A streptococci. *AMIS*, 1986, Vol. 94, no. 5, pp. 333-338.
106. Schmitt R., Ståhl A., Olin A., Kristoffersson A.-C., Rebetz A., Novak J., Lindahl G., Karpman D. 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, pp. 317-326.
107. Schmitt R., Carlsson F., Mörgelin M., Tati R., Lindahl G., Karpman D. Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Am. J. Pathol.*, 2010, Vol. 176, no. 2, pp. 608-618.
108. Schroder A.K., Nardella F.A., Mannik M., Johansson P.J., Christensen P. Identification of the site on IgG Fc for interaction with streptococci of groups A, C and G. *Immunology*, 1987, Vol. 62, no. 4, pp. 523-527.
109. Stenberg L., O'Toole P., Lindahl G. Many group A streptococcal strains express two different immunoglobulin-binding proteins, encoded by closely linked genes: characterization of the proteins expressed by four strains of different M-type. *Mol. Microbiol.*, 1992, Vol. 6, no. 9, pp. 1185-1194.
110. Sun H., Ringdahl U., Homeister J.W., Fay W.P., Engleberg N.C., Yang A.Y., Rozek L.S., Wang X., Sjöbring U., Ginsburg D. Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection. *Science*, 2004, Vol. 305, no. 5688, pp. 1283-1286.
111. Suzuki H., Suzuki Y., Novak J., Tomino Y. Development of animal models of human IgA Nephropathy. *Drug Discov. Today Dis. Models*, 2014, no. 11, pp. 5-11.
112. Suzuki H., Kiryluk K., Novak J., Moldoveanu Z., Herr A.B., Renfrow M.B., Wyatt R.J., Scolari F., Mestecky J., Gharavi A.G., Bruce A.J. The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011, Vol. 22, pp. 1795-1803.
113. Suzuki H., Fan R., Zhang Z., Brown R., Hall S., Bruce A.J., Chatham W.W., Suzuki Y., Wyatt R.J., Moldoveanu Z., Lee J.Y., Robinson J., Tomana M., Tomino Y., Mestecky J., Novak J. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J. Clin. Invest.*, 2009, Vol. 119, no. 6, pp. 1668-1677.
114. Swanson J., Hsu K.C., Gotschlich E.C. Electron microscopic studies on streptococci. I. M antigen. *J. Exp. Med.*, 1969, Vol. 130, no. 5, pp. 1063-1091.
115. Tanaka M., Seki G., Someya T., Nagata M., Fujita T. Aberrantly glycosylated IgA1 as a factor in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011, Vol. 2011, 470803. doi: 10.1155/2011/470803.
116. Taylor S.N., Sanders C.V. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection. *Am. J. Med.*, 1999, Vol. 107, no. 1A, pp. 12S-27S.
117. Thern A., Stenberg L., Dahlback B., Lindahl G. Ig-binding surface proteins of *Streptococcus pyogenes* also bind human C4b-binding protein (C4BP), a regulatory component of the complement system. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 154, no. 1, pp. 375-386.
118. Tian J., Wang Y., Zhou X., Li Y., Wang C., Li J., Li R. Rapamycin slows IgA nephropathy progression in the rat. *Am. J. Nephrol.*, 2014, Vol. 39, no. 3, pp. 218-229.
119. Tomana M., Matousovich K., Julian B.A., Radl J., Konecny K., Mestecky J. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int.*, 1997, Vol. 52, no. 2, pp. 509-516.
120. Watkins D.A., Johnson C.O., Colquhoun S.M., Karthikeyan G., Beaton A., Bukhman G., Forouzanfar M.H., Longenecker C.T., Mayosi B.M., Mensah G.A., Nascimento B.R., Ribeiro A.L.P., Sable C.A., Steer A.C., Naghavi M., Mokdad A.H., Murray C.J.L., Vos T., Carapetis J.R., Roth G.A. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N. Engl. J. Med.*, 2017, Vol. 377, no. 8, pp. 713-722.
121. 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, pp. 363-374.
122. Whitnack E., Beachey E.H. Inhibition of complement-mediated opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* by D fragments of fibrinogen and fibrin bound to cell surface M protein. *J. Exp. Med.*, 1985, Vol. 162, no. 6, pp. 1983-1997.

123. Wistedt A.C., Ringdahl U., Muller-Esterl W., Sjobring U. Identification of a plasminogen-binding motif in PAM, a bacterial surface protein. *Mol. Microbiol.*, 1995, Vol. 18, no. 3, pp. 569-578.
124. Wyatt R.J., Julian B.A. IgA Nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2013, Vol. 368, no. 25, pp. 2402-2414.
125. Yang R., Otte M.A., Hellmark T., Collin M., Bjorck L., Zhao M.-H., Daha M.R., Segelmark M. Successful treatment of experimental glomerulonephritis with IdeS and EndoS, IgG-degrading streptococcal enzymes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, Vol. 25, no. 8, pp. 2479-2486.
126. Yoshizawa N., Yamakami K., Fujino M., Oda T., Tamura K., Matsumoto K., Sugisaki T., Boyle M.D.P. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, Vol. 15, no. 7, pp. 1785-1793.

Авторы:

Бурова Л.А. — д.м.н., ведущий научный сотрудник
отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ
«Институт экспериментальной медицины», Санкт-
Петербург, Россия

Суворов А.Н. — д.м.н., член-корреспондент РАН,
руководитель отдела молекулярной микробиологии
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Артем А. — д.м.н., академик РАН,
главный научный сотрудник Отдела молекулярной
микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной
медицины», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Burova L.A., PhD, MD (Medicine), Leading Research
Associate, Department of Molecular Microbiology, Institute
of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Suvorov A.N., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member,
Russian Academy of Sciences, Head, Department
of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine,
St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Artem A., PhD, MD (Medicine), Full Member,
Russian Academy of Sciences, Main Research Associate,
Department of Molecular Microbiology, Institute of
Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 26.11.2021
Принята к печати 04.01.2022

Received 26.11.2021
Accepted 04.01.2022