

# ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*



Л.А. Бурова, Артем А. Тотолян

ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Стрептококковые заболевания и их осложнения являются одной из глобальных проблем международного здравоохранения. *S. pyogenes* (стрептококк серологической группы А — СГА) — патоген, вызывающий значительную заболеваемость в разных странах и разных возрастных группах населения, возникающую как спорадически, так и эпидемическими вспышками. Из-за неэффективной антибактериальной терапии или ее отсутствия у 3–5% людей, перенесших стрептококковую инфекцию, могут развиваться такие осложнения, как острая ревматическая лихорадка, ревматическое поражение сердца, острый постстрептококковый гломерулонефрит, а также инвазивные осложнения: некротизирующий фасциит и миозит, септицемии и синдром токсического шока, высоколетальные из-за быстрого развития процесса и системного поражения органов. По последним оценкам, ежегодно в мире регистрируется по меньшей мере 517 000 смертей из-за заболеваний, вызываемых *S. pyogenes*. Разнообразный арсенал факторов патогенности этого возбудителя проявляется сочетанными и последовательными реакциями в процессах колонизации микробом тканей, формирования очага инфекции и преодоления защитных механизмов хозяина. Их совокупность определяет патогенетические механизмы заболеваний стрептококковой этиологии. Факторы патогенности СГА можно разделить на ассоциированные с микробной клеткой, преимущественно с ее клеточной стенкой, и на внеклеточные — экстрацеллюлярные. Спектр активности стрептококковых факторов патогенности может быть достаточно широким (М-белки, пирогенные экзотоксины, суперантигены) или узким (сериновая и цистеиновая протеиназы, стрептокиназа). Исследования специфичности факторов патогенности, их свойств, взаимосвязей, регуляторных механизмов и конкретной функции в патологии являются задачей научного поиска, ведущего к пониманию всей сложности функциональной организации возбудителя в его взаимодействии с макроорганизмом. Необходим также комплексный подход в изучении патогенности стрептококков, поскольку факторы патогенности не проявляют себя изолированно и не всегда регулируются независимо. Во многих случаях регуляторы контролируют экспрессию более чем одного из них. Несмотря на то что *S. pyogenes* изучаются уже около 150 лет, до настоящего времени остается ряд нерешенных вопросов, связанных с их болезнетворностью. Некоторые факторы патогенности СГА нуждаются в более углубленном изучении, например эндо- $\beta$ -N-ацетилглюкозаминидаза, аргининдеиминаза. Отдельного внимания требуют иммуноглобулин-деградирующие ферменты в связи с их возможным участием в генезе иммунопатологических процессов стрептококковой этиологии. В данном обзоре суммированы литературные данные о большинстве факторов патогенности *S. pyogenes* и их роли в инфекционном процессе.

**Ключевые слова:** *Streptococcus pyogenes*, структура клетки стрептококка, клеточно-ассоциированные факторы патогенности микроба, экстрацеллюлярные факторы патогенности микроба.

---

**Адрес для переписки:**

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

**Contacts:**

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

**Для цитирования:**

Бурова Л.А., Тотолян Артем А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes* // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 33–50. doi: 10.15789/2220-7619-MPF-1723

**Citation:**

Burova L.A., Totolian Artem A. Major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes* // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 33–50. doi: 10.15789/2220-7619-MPF-1723

## MAJOR PATHOGENICITY FACTORS OF *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Burova L.A., Totolian Artem A.

*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** Streptococcal diseases and their complications are among the global problems of international health. *S. pyogenes* (group A streptococci — GAS) is a pathogen that causes significant morbidity in different countries and different age groups of the population, occurring both sporadically and epidemically. Due to ineffective antibacterial therapy or its absence, 3–5% of people who have had streptococcal infection may develop complications such as acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, acute post-streptococcal glomerulonephritis and invasive complications: necrotizing fasciitis and myositis, septicemia and toxic shock syndrome, highly lethal due to the rapid development of the process and systemic organ damage. According to recent estimates, at least 517 000 deaths occur annually in the world due to diseases caused by GAS. The diverse arsenal of pathogenic factors of this pathogen is manifested in a combination of joint or sequential reactions in the process of microbial colonization of tissue, formation of the focus of infection and overcoming the host's defense mechanisms. It is an important point in the process of studying the pathogenesis of diseases caused by these microbes. The pathogenic factors of GAS can be divided into extracellular and associated with the microbial cell, predominantly with its cell wall. The spectrum activity of pathogenicity factors can be quite wide (M proteins, pyrogenic exotoxins, superantigens) or limited (serine and cysteine proteinases, streptokinase). Information about the specificity of pathogenicity factors, their properties, relationships, regulation and specific function in pathology is the task of scientific, as well as complex researches, leading to understanding the pathogen-host interaction. An integrated approach to the investigation of GAS pathogenicity factors is needed to study the pathogenicity of streptococci, since pathogenicity factors do not manifest themselves in isolation and are not always independently regulated. In many cases, regulators control the expression of more than one of them. *S. pyogenes* has been studied for about 150 years, but a number of issues related to their pathogenicity remain unknown to this day. Some factors need more in-depth study: for example, endo- $\beta$ -N-acetylglucosaminidase, arginine deiminase. Immunoglobulin-degrading enzymes require special attention due to their possible participation in the genesis of immunopathological processes of streptococcal etiology. This review summarizes the literature data about most of the pathogenicity factors of *S. pyogenes* and their role in the infectious process.

**Key words:** *Streptococcus pyogenes*, *streptococcal cell structure*, *cell-associated pathogenic factors*, *extracellular pathogenic factors*.

Стрептококки серологической группы А (СГА), *Streptococcus pyogenes*, — большая группа грампозитивных,  $\beta$ -гемолизирующих бактерий, обладающих группоспецифическим А-полисахаридом, в которую входят штаммы более чем двухсот серотипов, подразделяемых по наличию типового антигена — М (Emm) белка — базового фактора патогенности микроба. Таксономическую ценность для *S. pyogenes* имеют комплексы Т-антигенов и фактор опалесценции (OF), обладающий типовой специфичностью. Типовая принадлежность штаммов по OF полностью согласуется с их М-типом. За последние годы интерес к Т- и OF-антигенам как критериям лабораторной диагностики стал незаслуженно ослабевать. Между тем OF-позитивные штаммы особенно широко распространены в странах с жарким климатом, и для их М-типирования в целях клинико-эпидемиологической диагностики можно с успехом пользоваться простым анти-OF-тестом.

СГА преимущественно заселяют верхние дыхательные пути, миндалины и кожу, вызывают гнойные поражения и осложнения различной локализации. Они являются возбудителями скарлатины, ангины, хронического тонзиллита, фарингита, синуситов и отита; вызывают стрептодермию, импетиго и рожистое воспаление; в силу инвазивности могут стать причиной некротизирующего фасциита и миозита,

септицемии и синдрома токсического шока, высоколетальных из-за быстрого развития процесса и системного поражения органов [16, 32, 40, 144]. Ведущая роль СГА отводится и в генезе постстрептококковых осложнений, таких как ревматическая лихорадка, острый гломерулонефрит, хорея и реактивный артрит [40]. Способность СГА вызывать ту или иную патологию зависит от «набора» патогенных признаков штамма-возбудителя и реакции иммунной системы организма-хозяина.

Факторы патогенности СГА подразделяют на ассоциированные с их клеточной стенкой и на внеклеточные продукты. На сегодняшний день описано более 40 факторов патогенности СГА [52]. Определению их роли в патологии служит накопленная информация о структурной и антигенной организации микробной клетки и о специфичности и активности ее компонентов. Безусловно, патогенность СГА является полифакторным признаком, который проявляется каскадом реакций в форме последовательных и опосредованных событий в системе паразит-хозяин и, соответственно, в действиях факторов агрессивности возбудителя и защитных механизмов макроорганизма [5]. Важным условием выявления патогенетической роли тех или иных факторов патогенности является адекватный подбор хозяина для *in vivo* моделирования процесса или его этапов, максимально прибли-

женных к естественной ситуации в организме человека. При этом очевидна условность любой модели, так как она зависит от биологических особенностей партнеров.

## Структура стрептококковой клетки

В 1933 г. стрептококки впервые были подразделены на серогруппы на основании антигенных различий в специфичности полисахаридов — карбоксигидратных антигенов [93].

Стрептококковая клетка имеет сложную структуру (рис. 1, III обложка). Клеточная стенка четко дифференцирована от цитоплазматической мембраны, мозаична и содержит биологически важные антигены; она составляет  $\frac{1}{5}$  часть веса клетки. Скелет клеточной стенки образован пептидогликаном и ковалентно связанными с ним тейхоевыми кислотами. Пептидогликан является полимером N-ацетилглюкозамина и N-ацетил-мурамовой кислоты. Меньшая часть тейхоевой кислоты, связанная с мембраной, относится к липотейхоевой кислоте [163]. Со скелетом связаны белковые и полисахаридные компоненты клетки [90]. Эти данные указывают на важную роль клеточной стенки СГА в вызываемой патологии.

Многие штаммы СГА имеют капсулу из гиалуроновой кислоты [165, 167], она лишена антигенных свойств. Ее роль в патогенности микроба противоречива в интерпретации ряда авторов. Ранее было замечено, что мукоидность повышает вирулентность штаммов для мышей [155]. Поскольку мукоидные штаммы в значительной мере богаты как гиалуроновой кислотой, так и М-белком, трудно приписать капсуле независимую роль в вирулентности. Позже обнаружилось, что обработка гиалуронидазой повышает восприимчивость мукоидных штаммов к фагоцитозу [57, 146], а введение гиалуронидазы мышам снижает вирулентность СГА при экспериментальной инфекции [86]. Эпидемиологические наблюдения также указывали на связь капсулы с вирулентностью — мукоидные штаммы определили вспышки ряда инвазивных инфекций и ревматической лихорадки [152, 158]. Генетические технологии позволили уточнить патогенетическую роль капсулы и показать, что мутации (транспозоновый мутагенез) приводят к потере *hasA*-гена, контролирующего синтез гиалуроновой кислоты, и к снижению вирулентности для мышей [166]. Мутанты, дефицитные по капсуле, оказались более чувствительными к опсонофагоцитозу лейкоцитами по сравнению с родительскими штаммами. Считается, что устойчивость СГА к фагоцитозу — базовый механизм, которым капсула повышает вирулентность. Предполагается, что капсула пре-

пятствует связи рецепторов опсонизирующих белков комплемента на лейкоцитах с клетками бактерий [44]. Анализ серийных изолятов из зева инфицированных макаков со временем стал выявлять мутации в опероне или промоторе гена *hasA*, подавляющие синтез капсулы [137]. Мутанты колонизировали ткань с той же эффективностью, что и родительский штамм, но ее «очищение» происходило быстрее [10]. Подобные мутации выявлены и в штаммах СГА от человека [56]. Эти данные допускают более или менее длительное носительство СГА в зева при сниженной регуляции синтеза гиалуроновой кислоты. Было показано, что капсула подавляет адгезию СГА к клеткам эпителия [74]. В присутствии белка CD44 капсула может участвовать в адгезии за счет связывания этого белка с гиалуроновой кислотой. CD44 выявляют на разных типах эукариотических клеток, включая фарингеальные кератиноциты [136]. Активность CD44 как рецептора для бактерий доказана в опытах по снижению колонизации глотки мышей после интраназального введения моноклональных антител к CD44 [41]. Связывание капсулы с CD44 на кератиноцитах человека вызывает в них цепную реакцию, нарушающую межклеточные соединения и приводящую к проницанию СГА через эпителиальный барьер и к инвазии подлежащих тканей [42].

## Клеточно-ассоциированные факторы патогенности СГА

Из числа факторов патогенности, ассоциированных с клеточной стенкой СГА, основным является М-белок [53]. Именно он определяет типоспецифичность иммунитета к СГА и обеспечивает их устойчивость к фагоцитозу, а также размножение в крови при отсутствии в ней анти-М-антител, продукция которых служит ответом организма на СГА-инфекцию [54, 58, 94]. Антифагоцитарность М-белков связана с их способностью подавлять отложение комплемента на поверхности бактерий [25, 26, 80, 154, 170] за счет взаимодействия с высокомолекулярным плазменным белком, блокирующим классический путь активации комплемента [25]. Но поскольку не все М-протеины связывают этот белок [26], функцию ингибитора депозиции комплемента может выполнять фибриноген [26]. Помимо устойчивости к фагоцитозу, М-белок активно участвует в адгезии бактерий [54] и на сегодня считается основным адгезином *S. pyogenes*. Изучение адгезии на клеточных линиях глотки, миндалин и кожи дали основную информацию о роли М-белка на начальных этапах инфицирования ротовой полости и кожи [133].

Долгие годы считалось, что все штаммы СГА синтезируют только один М-белок [94]. Однако последующие работы [75, 76, 169] показали, что они одновременно синтезируют от одного до трех сходных по структуре белков, обозначаемых как Emm (*emm*), Mgr (*mrp*) и Enn (*enn*), выделенные в семейство М-протеинов. В скобках дано обозначение соответствующего гена.

М-протеины как факторы патогенности СГА, ответственные за устойчивость к фагоцитам и синтез протективных антител, впервые обнаружены в 1920 г. R.C. Lancefield [94]. Белки М-семейства имеют фибриллярную структуру; фибриллы размером 50–60 нм расположены на поверхности бактерий. Молекулы М-белков имеют альфа-спиральную суперспирализованную структуру [55, 127] и могут агрегироваться в димеры [27]. Синтез М-белков кодируют гены Mga-регулона (Multiple gene regulator of group A streptococci) [68, 128]. Важным свойством молекул М-белков является их способность связывать белки плазмы человека: иммуноглобулины G и A (Fc-связывание), фибриноген, фибронектин, кининоген, альбумин, плазминоген, C4b-связывающий белок (C4BP), фактор-H, и другие фракции комплемента. Очевидно, что

взаимодействие М-протеинов с белками плазмы играет важную роль в генезе СГА-инфекций, влияя на устойчивость бактерий к фагоцитозу, его адгезивные и инвазивные свойства (табл., рис. 2, III обложка).

Способность микробов неиммунно связывать Fc-фрагмент иммуноглобулинов человека и млекопитающих впервые была обнаружена у *Staphylococcus aureus*, синтезирующего белок А [59]. Позже подобный феномен был обнаружен у стрептококков. Показано, что миеломный IgG всех четырех подклассов связывается с клетками бактерий серогрупп А, С и G [91]. Их Fc-рецепторы различаются по связыванию IgG разных видов млекопитающих и разных подклассов IgG человека, что позволило дополнительно к I типу Fc-рецепторов (протеин А стафилококка) ввести ряд типов стрептококковых Fc-рецепторов [109]. Тип II Fc-рецепторов обнаружен у СГА; они взаимодействуют с IgG подклассов 1, 2, 3 и 4 человека и с поликлональными IgG кролика и свиньи. Тип III Fc-рецепторов характерен для штаммов серогрупп С и G, выделенных от человека (протеин G). Выявлена способность некоторых штаммов СГА связывать иммунные комплексы человека. Это касалось «неф-

**Таблица. Способность белков М-семейства связывать белки плазмы человека**

Table. The ability of M-family proteins to bind human plasma proteins

Белки плазмы человека как лиганды для М-протеинов Human plasma proteins as ligands for the M proteins	Биологическая функция данного взаимодействия The biological function of this interaction	Номер источника References
IgG-Fc	<b>Микробная мимикрия, устойчивость к фагоцитозу, истощение комплемента, индукция синтеза анти-IgG-антител и образования иммунных комплексов, инициация аутоиммунного процесса в органах</b> Microbial mimicry, resistance to phagocytosis, depletion of the complement, induction of anti-IgG antibody production and immune complex formation, initiation of autoimmune process in internal organs	[5, 6, 24, 31, 91, 105, 134]
IgA-Fc	<b>Устойчивость к фагоцитозу, участие в инициации IgA-нефропатии</b> Resistance to phagocytosis, participation in the IgA-nephropathy initiation	[2, 47, 105, 135]
Фибриноген Fibrinogen	<b>Устойчивость к фагоцитозу</b> Resistance to phagocytosis	[26, 170]
Фибронектин Fibronectin	<b>Адгезия и инвазия</b> Adhesion and invasion	[69, 133, 153]
Плазминоген Plasminogen	<b>Пенетрация в ткань</b> Tissue penetration	[18, 88, 149, 162]
Альбумин Albumin	<b>Устойчивость к фагоцитозу</b> Resistance to phagocytosis	[60]
Кининоген Kininogen	<b>Индукция иммунного воспаления</b> Induction of immune inflammation	[72]
C4b-связывающий белок C4b-binding protein (C4BP)	<b>Устойчивость к фагоцитозу путем подавления депозиции комплемента</b> Resistance to phagocytosis by suppressed complement deposition	[15, 105, 154]
Фактор H Factor H	<b>Устойчивость к фагоцитозу</b> Resistance to phagocytosis	[60, 105, 133]

ритогенных» штаммов серотипов M12 и M49, выделенных от больных постстрептококковым гломерулонефритом [31, 134]. Fc-рецепторы типа IV характерны для стрептококков группы G, вызывающих инфекцию у крупного рогатого скота, а тип V выявлен у *Streptococcus zooepidemicus* [109]. Возможно, IgG-Fc-рецепторная активность штаммов именно группы A, связанная с их способностью вызывать заболевания человека, выработана в течение длительной эволюции и в условиях паразитирования.

Ранее считалось, что M-белки и Fc-связывающие белки являются отдельными группами молекул. В настоящее время показано, что обе группы протеинов характеризуются высокой степенью гомологии, и их синтез регулируется общими генами Mga-регулона [71]. Это позволяет отнести их к семейству M-белков или M-подобных белков. Изучение взаимодействия M-белков с IgG актуально, поскольку оно может привести к дисбалансу сывороточных белков в организме и к нарушению гомеостаза, особенно при хронизации процесса [5]. IgG-Fc-связывание повышает вирулентность СГА, истощает систему комплемента и индуцирует синтез анти-IgG-антител, потенциально способных инициировать иммунокомплексный процесс, например, в почках и сердце [6, 24, 105].

У СГА был выявлен ген [122], кодирующий белок с молекулярной массой 66 kDa, названный стрептококковым лейциновым зиппер-белком (*Lzp*). Он экспрессируется на поверхности бактерий, но встречается и в культуральной жидкости. *Lzp* выявлен во всех штаммах СГА. Показано, что рекомбинантный *Lzp* связывает иммуноглобулины человека классов A, G и M. Авторы полагают, что *Lzp* в качестве нового иммуноглобулин-связывающего белка способен защитить бактерии, экранируя их от обнаружения иммунной системой хозяина.

Недавно изучалась роль IgA-Fc-связывающих белков СГА в индукции IgA-нефропатии [2, 96]. По мнению авторов, ее механизм связан с первоначальной депозицией в почках бактериального белка Agr — рецептора IgA [96, 135].

Из белков, определяющих патогенность СГА и связанных с клеточной стенкой, особый интерес представляет фермент C5a-пептидаза, инактивирующий C5a-компонент комплемента и подавляющий хемотаксис полиморфноядерных (ПМЯ) нейтрофилов [118, 168]. Удаление шести аминокислот с карбоксильного конца этого хемоаттрактанта лишает его способности связываться с нейтрофилами и активировать их. У стрептококков группы B C5a-пептидаза повышает адгезию бактерий за счет способности связывать фибронектин [13, 30].

Адгезия *S. pyogenes* на поверхности эпителия глотки и кожи представляет собой первый

важный шаг в инициации инфекционного процесса. Адгезия к клеткам человека — сложный процесс [38]. Рассматриваются два его этапа. На первом, опосредованном липотейхоевой кислотой, бактерии преодолевают электростатическое отталкивание; на втором этапе следует специфическое и необратимое связывание различных белковых и углеводных рецепторов ткани с поверхностными молекулами бактерий, преимущественно с M-белками. Адгезия и ее роль в патогенезе СГА-инфекций служит предметом ряда обзоров в последние годы [113, 133]. Большая их часть посвящена хорошо известным факторам адгезии, включая липотейхоевую кислоту, фибронектин-связывающие белки (белки F и Fba), протеин R28, белок H, коллаген-подобные белки, фактор опалесценции (OF-фактор) СГА [39, 69, 82, 98, 99, 143, 153, 171]. Из других факторов СГА, связанных с клеточной стенкой и участвующих в адгезии бактерий, следует назвать стрептококковую дегидрогеназу, известную как глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) — многофункциональный гликолитический фермент [82]. Он связывает многочисленные белки хозяина, такие как плазминоген, ламинин и фибриноген. Поскольку эти белки широко представлены в организме человека, в том числе и в растворенном виде в плазме и других жидкостях организма, GAPDH может принимать участие в процессе микробной колонизации и/или при инфекциях, передаваемых через кровь.

Установлено, что в межмолекулярном взаимодействии между патогенными микроорганизмами и их хозяином решающую роль играют протеолитические механизмы. Так, например, СГА экспрессируют поверхностный белок GRAB с высоким сродством к  $\alpha_2$ -макроглобулину, доминирующему ингибитору протеиназ плазмы крови человека. Белок GRAB имеет характерные особенности поверхностно-прикрепленного белка грамположительных бактерий. Ген *grab* присутствует в большинстве штаммов СГА. Изогенный мутант *S. pyogenes*, лишенный белка GRAB, не связывает  $\alpha_2$ -макроглобулин и снижает вирулентность при внутрибрюшинном введении мышам. Обнаружено, что  $\alpha_2$ -макроглобулин, связанный с бактериальной поверхностью через белок GRAB, ингибирует активность протеиназ *S. pyogenes* хозяина, тем самым защищая детерминанты вирулентности от деградации [130].

К факторам патогенности СГА относится и фермент, гидролизующий аргинин — аргининдеиминаза (AD). Ее впервые выделили из экстракта клеток штамма Su, способного подавлять рост ряда трансформированных линий клеток [174], и назвали кислым глико-

протеином СГА (SAGP). Ген этого белка был клонирован в *E. coli* [85, 114]. Было показано, что SAGP синтезируют и некоторые другие штаммы *S. pyogenes*, а его аргининдеиминазная активность подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов человека [45]. Установлено, что данный фермент ассоциирован с клеточной стенкой СГА, между тем как у *S. suis* этот же фермент определялся в мембранной фракции клеток. Изучение АД не выявило в его структуре сигнальной последовательности, характерной для секреторных и мембранных белков [172]. По-видимому, накопление АД в очаге инфекции может происходить как благодаря распаду бактериальных клеток, так и в результате его секреции в окружающую среду. При этом клетки тканей и, в частности, иммунной системы будут испытывать действие АД, приводящее к истощению условно незаменимой протеиногенной аминокислоты — аргинина. Деpletion аргинина ведет к дефициту NO в ходе СГА-инфекции. Таким образом, АД способствует выживанию патогена при пониженной кислотности в очаге и в фаголизосомах благодаря накоплению  $\text{NH}_3$ , а также в анаэробных условиях за счет генерации АТФ. На модели СГА-инфекции у мышей было показано, что в их крови наблюдается снижение концентрации аргинина вследствие активности АД. Показано, что метаболизм аргинина является важным звеном в работе клеток иммунной системы и в регуляции иммунного ответа. Основные исследования в этой области выполнены на мышах, хотя различия в регуляции метаболизма аргинина в клетках мыши и человека очевидны. Необходим поиск по изучению патогенетической роли АД в генезе СГА-инфекции и действия фермента на иммунную систему человека [3, 4].

В целом клеточная стенка СГА включает субстанции со специфическими функциями ферментативной активности, связывания и генерирования энергии. Белки клеточной стенки не имеют цитоплазматических доменов, поэтому маловероятно, чтобы связывание этих молекул тканевыми лигандами включало сигнал к активации генного продукта. Более вероятно, что связывание инициирует конформационный сигнал на поверхности клетки для выполнения определенной функции [53]. К примеру, СГА, инфицирующие ротовую полость и миндаины, связывают на своей поверхности содержащиеся в слюне иммуноглобулины и фибронектин. Их связывание вызывает конформационное событие, ведущее к инвазии бактерий в клетки эпителия. Энергия для этого может быть получена благодаря поверхностным гликолитическим ферментам, необходимым для синтеза АТФ.

## Экстрацеллюлярные факторы патогенности СГА

Стрептококки группы А синтезируют многочисленные экстрацеллюлярные белковые продукты с патогенными свойствами. Их роль в патологии широко рассматривалась в зарубежной научной литературе [79, 131, 160].

*Стрептококковые гемолизины.* СГА секретируют два известных гемолизина — стрептолизина О (SLO) и S (SLS), способные разрушать клеточные мембраны в организме хозяина [40, 144, 145]. Роль других предполагаемых гемолизин в патологии, включая CAMP-фактор, еще предстоит определить.

*Стрептолизин О (SLO)* является цитотоксином, образующим поры в биомембранах. Его активность холестерин-зависима и высокочувствительна к кислороду. Подобные типы гемолизин встречаются у многих патогенов. Молекулярный вес SLO равен 69 kDa; структура данного гемолизина аналогична структуре других холестерин-зависимых цитоллизин, но имеет отличия, связанные с организацией мембран, богатых холестерином [48]. У SLO имеется N-концевая область из 70 аминокислотных остатков, необходимая для транслокации в клетки хозяина другого продукта — никотинамиддинуклеотидазы [100]. SLO обладает кардиотропностью и усиливает воспаление в очагах инфекции [22, 131], а также вызывает агрегацию тромбоцитов/нейтрофилов, продукцию цитокина IL-1 $\beta$ , что существенно в развитии воспаления и иммунного ответа [70]. Кроме того, SLO активирует ПМЯ-нейтрофилы человека [112], а также модулирует синтез цитокинов в моноцитах периферической крови человека [145]. В отличие от гемолизина SLS, он иммуногенен и вызывает образование антител, что часто используется для подтверждения перенесенной СГА-инфекции [138]. SLO высокотоксичен. Недавние опыты показали, что SLO вместе с М-белком может формировать функциональный эквивалент секреторной системы типа III, способствующий взаимодействию бактерий с клетками хозяина [100]. Эти белки лизируют эритроциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и тем самым затрудняют фагоцитоз бактерий. SLO способен разрушать эпителий в очаге, что приводит к распространению инфекции. Более того, SLO обладает свойствами суперантигена по признаку повышенного синтеза цитокинов [40, 145].

*Стрептолизин S (SLS)* обнаруживается в СГА, выращенных в присутствии сыворотки, что отражено в его названии. Он относится к белкам из семейства тиазол-оксазол-модифицированных микроцинов у патогенов с гемолитической активностью [108]. SLS устой-

чив к кислороду, образует гидрофильные поры в клетках иммунной системы и в лейкоцитах. Считается, что SLS действует через накопление белков в мембранах клеток, что вызывает образование пор и осмотический лизис клеток. SLS — пептид с низким молекулярным весом 2,7 kDa, лишенный иммуногенности из-за модифицированной структуры [43]. Тем не менее были получены антитела к его синтетическому аналогу, нейтрализующие гемолитическую активность SLS [43]. SLS не только цитотоксичен, но и участвует в воспалении и подавлении фагоцитоза [66]. SLS-дефицитные мутанты проявляют сниженную вирулентность по сравнению с исходными штаммами [79]. Мутанты, полученные искусственным путем, в отличие от естественных мутантов с делецией в опероне SLS, были способны поражать мягкие ткани [81], глотку и среднее ухо [175]. Оба стрептолизина, O и S, повышают вирулентность СГА, причем SLS повышает ее даже у инкапсулированного штамма [140].

*САМР-фактор S. pyogenes* был идентифицирован при секвенировании генома штамма M1 [52]. Он, в сочетании со сфингомиелиназой С золотистого стафилококка, вызывает характерный лизис эритроцитов. Это свойство положено в основу САМР-теста для дифференциации СГА от стрептококков других серогрупп, в частности *S. agalactiae* (СГВ) [79]. Рекомбинантные клоны *E. coli*, с геном *cfa*, секретируют активный САМР-фактор — белок с молекулярным весом 28,5 kDa, состоящий из 257 аминокислот и сигнального пептида. Он выявлен в штаммах серогрупп А, В, С, G, М, Р, R и U [62]. У СГА его обнаружили в клинических изолятах, причем 82% тестируемых штаммов продуцировали САМР-фактор, а 99% содержали его ген [62].

*Никотинамиддинуклеотидаза (NADase)* включает два функциональных домена: аминотерминальный, участвующий в транслокации фермента в клетки инфицированного хозяина, и карбоксильный концевой, выполняющий функцию фермента [65]. Функция NADase в генезе СГА-инфекции состоит в преодолении бактериями мембранных барьеров клеток с помощью SLO-опосредованного пути транслокации [64]. Попав в цитоплазму, фермент истощает пул никотинамиддинуклеотида [64, 173]. Кроме того, данному ферменту приписывается и цитотоксичность [104]. Какой-либо связи доменов NADase с конкретной СГА-патологией не выявлено [132]. В клетках человека NADase производит глубокие нарушения, повышающие вирулентность и выживание СГА [20, 124]. Показано, что изогенные мутанты с дефицитом SLO и NADase хуже родительских штаммов выживают в макрофагах, причем оба белка крайне

необходимы для устойчивости СГА к фагоцитозу макрофагами [11].

*ДНКазы (DNAases)*. Известно, что СГА продуцируют четыре ДНКазы: А, В, С и D [79, 110]. Эти ферменты защищают бактерии от фагоцитоза нейтрофилами, разрушая их и приводя к распространению инфекции [21]. Экспрессируются ДНКазы, как правило, в процессе инфекции, поскольку антитела к этим белкам обнаруживаются у реконвалесцентов. В связи с этим их используют для постморбидной диагностики [28]. Противодействуя фагоцитозу, ДНКазы способствуют выживанию бактерий и проявлению их инвазивности [23, 32]. Значение ДНКаз в патологии подлежит дальнейшему исследованию.

*Стрептокиназа (SKA)* — белок, который продуцируют штаммы серогрупп А, С и G; он состоит из 414 аминокислотных остатков. В организме человека он обладает активностью, сходной с таковой двух белков-активаторов плазминогена, урокиназного и тканевого типов. Основная функция SKA состоит в преобразовании плазминогена в протеолитически активный плазмин. Плазминоген как ключевой компонент системы фибринолиза содержится в крови и в тканевых жидкостях. SKA действует не как фермент. Ее взаимодействие с плазминогеном вызывает конформационное изменение с формированием активного центра в комплексе «SKA–плазминоген». Внутри него происходит межмолекулярное расщепление плазминогена с образованием плазмина [18, 19]. Ген SKA из штамма группы С был клонирован и секвенирован [101]. Установлено, что кодируемая им SKA на 85% идентична SKA по аминокислотной последовательности [77]. Показано, что SKA состоит из трех доменов:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  [83, 162], разделенных гибкими спирализованными областями с N- и C-концов белка [162]. Изменения последовательности в  $\beta$ -доме делеят SKA на 2 кластера (SK1 и SK2); в SK2 различают последовательности SK2a и SK2b [83, 102, 177]. Штаммы, секретирующие SK2a, относятся к носоглоточным изолятам, в то время как SK2b секретируется кожно-тропическими штаммами [83, 177].

Взаимодействие SKA с системой активации плазминогена обычно рассматривается как механизм патогенности СГА [88, 150, 149, 161]. *S. pyogenes* не только продуцирует SKA для активации плазминогена в плазмин, но и вызывает оба белка на своей поверхности посредством таких компонентов как M-белки, глицеральдегид-3-фосфат и энолаза [32, 79].

Образование плазмина в очаге инфекции приводит в действие матриксные металлопротеиназы хозяина, что сопровождается фибринолизом и деградацией внеклеточного матрикса

и базальных мембран, способствуя диссеминации СГА [149, 161]. Эти данные в сочетании с результатами ряда экспериментальных работ позволили выдвинуть идею о ведущей роли SKA и плазмиды в генезе острого постстрептококкового гломерулонефрита (APSGN) [115, 119].

Однако ряд авторов не подтверждают эту гипотезу [1, 5, 6, 120]. Версии о роли SKA в индукции APSGN противостоит другая, согласно которой иницирующим звеном в этом процессе служат анти-IgG-антитела и их иммунные комплексы с IgG хозяина, сформировавшиеся благодаря способности штамма-возбудителя неиммунно Fc-связывать иммуноглобулины [5, 6, 24]. Данная проблема нуждается в отдельном рассмотрении.

Играя важную роль в патогенности, SKA сама может стать мишенью другого фактора — цистеиновой протеиназы SPEB, продуцируемой тем же микроорганизмом [77].

**Гиалуронидаза.** СГА синтезируют две гиалуронидазы, кодируемые генами хромосомы и бактериофага соответственно [79]. Эти ферменты считаются факторами вирулентности на основании способности разрушать гиалуроновую кислоту — главный компонент экстрацеллюлярного матрикса различных тканей организма, тем самым способствуя распространению патогена, его белков и токсинов. Гиалуронидаза может также разрушать капсулу СГА. Возникает вопрос: почему микроорганизм вырабатывает как средство защиты (капсулу), так и фермент, способный уничтожить ее? Высказано неожиданное предположение, что гиалуронидаза может понижать вирулентность штаммов, которые вызывают инвазивные инфекции, делая их более восприимчивыми к фагоцитозу [78]. К примеру, штаммы серотипов M4 и M22, несмотря на потерю капсулы, сохранили патогенность и способность выживать в крови [56]. По-видимому, они могут запускать альтернативные пути поддержания вирулентности, и капсула им не нужна для колонизации тканей и развития инфекции, даже инвазивной [56]. На сегодняшний день нет доказательств прямой связи между активностью гиалуронидаз и конкретным заболеванием.

**Пирогенные экзотоксины (SPE).** Экзотоксины описаны у штаммов ряда серогрупп стрептококков; известны экзотоксины А (SPEA), В (SPEB), С (SPEС) и F (SPEF). Они обладают свойствами суперантигенов (sAgs), как и выделяемый СГА митогенный экзотоксин Z (SMEZ), играющий значительную роль в генезе скарлатины и синдрома токсического шока [40, 144]. Экзотоксин С участвует в развитии скарлатины [144]. Экзотоксины А и В способны вызывать продукцию провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6; как суперантигены они

стимулируют Т-клеточный ответ, приводящий к синтезу этих цитокинов [40].

**Пирогенный эритрогенный токсин В (SPEB),** или цистеиновая протеиназа, является одним из наиболее изученных факторов вирулентности СГА, но его роль в патологии еще полностью не определена [29, 111]. Ген протеиназы обнаружен у всех штаммов СГА, и он высококонсервативен [28, 176]. SPEB обладает широкой специфичностью и гидролизует ряд белков хозяина: компоненты внеклеточного матрикса, комплемента, цитокины и хемокины, иммуноглобулины, ингибиторы протеаз, а также белки самих бактерий [111]. Одна из ролей протеиназы в вирулентности связана со способностью повышать распространение бактерий и их продуктов в организме путем деградации тканевых структур. Было показано, что SPEB необходима бактериям для роста возбудителя в слюне [139] и для развития кожных инфекций [33, 147]. Она повышает вирулентность СГА при моделировании инфекционного процесса на мышах [33]. При их инфицировании *S. pyogenes* типа M1T1 выживание бактерий в локусе инфекции требует наличия SPEB [33]. SPEB также нарушает взаимодействие стрептококков с системой активации плазминогена человека и тем самым может подавлять распространение бактерий [33, 148]. Изучалась функция SPEB в качестве фермента, деградирующего IgG, IgA, IgM, IgD и IgE [34]. Эта функция SPEB проявляется как при СГА-инфекции, так и в условиях физиологической нормы [126]. Допускается участие SPEB в патогенезе APSGN [12]. Важно отметить, что активность SPEB противоречива: она индуцирует воспаление, но обладает и противовоспалительным свойством; она расщепляет иммуноглобулины, но ингибирует другие ферменты, разрушающие антитела; и, наконец, она одновременно активирует и ингибирует систему комплемента [111]. Очевидно, что SPEB — важное звено в генезе стрептококковой патологии.

**Сериновая протеиназа (SpyСЕР).** Данный фермент *S. pyogenes* способен специфически расщеплять и инактивировать хемокины ПМЯ-лейкоцитов [45], в частности хемокин CXCL-8/IL-8, важный для рекрутирования нейтрофилов в очаг инфекции [95, 179]. Эта специфичность делает SpyСЕР уникальной среди протеиназ СГА. SpyСЕР существует в двух формах — секретируемой и клеточно-ассоциированной. СГА продуцирует ее в ФАЗЕ экспоненциального рота, и SpyСЕР содержится как в культуральной жидкости, так и в клеточной стенке [157]. Способ, которым протеиназа высвобождается из клеточной стенки, неизвестен.

**Эстераза (SsE)** является секретируемым белком СГА, по-видимому, играющим важную роль в вирулентности и патогенезе кож-



ных, инвазивных инфекций и в системной диссеминации СГА, хотя ее роль нуждается в уточнении [178]. Она гидролизует фактор активации тромбоцитов — PAF, фосфолипидный медиатор, вырабатываемый клетками организма хозяина: эндотелием, макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами. PAF опосредует индуцированный цитокином IL-12 хемотаксис NK-лимфоцитов, нейтрофилов, может вызвать миграцию нейтрофилов в эндотелий [97]. Описаны два варианта SsE: комплексы I и II; первый секретируют штаммы серотипов M1, M2, M3, M5, M6, M12 и M18, а второй — штаммы серотипов M4, M28 и M49. Оба комплекса идентичны на 98% по аминокислотной последовательности, но возможно их варьирование в пределах 37% [178]. Обнаружилась способность SsE подавлять мобилизацию нейтрофилов, что служит механизмом защиты бактерий от иммунной системы хозяина [97]. SsE, по видимому, находится под контролем двухкомпонентной регуляторной генетической системы CovR/CovS [178].

*Стрептококковые суперантигены (Sags).* Белки СГА со свойствами суперантигенов входят в семейство высокоэффективных митогенов. Они вызывают стимуляцию Т-лимфоцитов человека, что приводит к массивному высвобождению Т-клеточных медиаторов, провоспалительных цитокинов и к «цитокиновому шторму», характерному для синдрома токсического шока в случае инвазивных инфекций. В отличие от обычных белков, Sags связываются с антигенами гистосовместимости класса II (MHC); описано 11 суперантигенов *S. pyogenes* [129].

В 1924 г. Dick G.F. и соавт. идентифицировали токсин в фильтрах культур, выделенных от больных скарлатиной, названный «токсином скарлатины» [46]. Второй токсин, известный с 1934 г., назвали токсином В [129]. В 1960 г. был описан токсин С, также выделенный из культуры скарлатинозного штамма серотипа M18 [164]; токсины различались иммунологически, но обладали сходными свойствами: вызывали лихорадку, поражение подкожных сосудов с образованием кожной сыпи, эндотоксический шок, в силу чего были названы пирогенными экзотоксинами (SPE) А, В и С [89]. Токсигенность СГА связана с феноменом лизогении и трансдуцирующими бактериофагами. В 1980-х гг. гены токсинов клонировали в *E. coli* и *B. subtilis*, что позволило тщательнее изучить соответствующие белки без содержания в них примесей. Обнаружено, что SPEА идентичен митогену Т-клеток. Аналогичная функция Sag была установлена и для SPEС. Данные о стимуляции Т-клеток токсином SPEВ были оспорены, когда опыты с рекомбинантным токсином

не обнаружили у него какой-либо суперантигенной активности [63]. Кроме того, секвенирование гена *speB* из штамма M12 выявило его идентичность с геном протеиназы SCP [17]. Экзотоксин SPEF был идентифицирован позже, в 1994 г. [117]. Считается, что его митогенность, как и в случае с Spe-B, была обусловлена загрязнением проб, а сам SPEF оказался идентичен ДНКазе В [142]. В 1993 г. был описан Sag, обнаруженный в культуральной жидкости штамма типа M3 [107]. Еще один Sag, названный митогенным экзотоксином Z (SMEZ), обнаружили в 1997 г. в супернатанте культуры стрептококка типа M1 [84]. Он стал последним токсином СГА, идентифицированным традиционными методами до эры микробной геномики и новых технологий. Недавно предложена новая номенклатура для стрептококковых sAgs [37]. Введены новые обозначения, начиная с суперантигена SPEK [14] и продолжая обозначениями SPEL и SPEM для sAgs, описанных позже [141]. Названия SPEN, SPEO, SPEP введены для суперантигенов *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* [125].

Известно, что ряд заболеваний, вызываемых СГА (некротизирующий фасциит, синдром токсического шока, болезнь Кавасаки, псориаз, ревматическая лихорадка), патогенетически связывают с суперантигенами [129]. Исследования свидетельствуют о связи между генетическим фоном хозяина, в частности, полиморфизмом HLA-антигенов, и его восприимчивостью к инвазивным заболеваниям. Показано, что суперантиген SPEА стимулирует более высокие пролиферативные реакции, когда генетический фон хозяина представлен HLA-DQ-аллелью, по сравнению с аллелями HLA-DR1, HLA-DR4 или HLA-DR5, тогда как SPEС был более активен при аллельном фоне хозяина HLA-DR4 [116]. Более того, лица с гаплотипом HLA-DRB1\*1501/DQB1\*0602 проявляют сниженную реакцию на sAgs и менее склонны к развитию системных заболеваний по сравнению с лицами с нейтральными гаплотипами [116].

После более чем двух десятилетий интенсивных экспериментальных исследований вопрос о том, почему sAgs важны для бактерий, остается в значительной мере без ответа. Как указывалось выше, у *S. pyogenes* обнаружено 11 суперантигенов, и многие из них имеют аналоги в стрептококках других серогрупп. Все они имеют много общего в структуре и одни и те же рецепторы-мишени на клетках хозяина — главного комплекса гистосовместимости и Т-лимфоцитах. sAgs проявляют аллельную вариабельность; примером служит экзотоксин Z с более чем 50 вариантами, имеющими антигенные, а не функциональные различия,

что говорит в пользу того, что эволюция sAgs в основном вызвана иммунитетом хозяина.

*Стрептококковый ингибитор комплемента (SIC)* представлен белком с молекулярным весом 31 kDa. Он впервые обнаружен в штаммах стрептококков типа M1 [9, 60] и позже у других типов: M12, M55 и M57. SIC подавляет образование и функцию мембраноатакующего комплекса C5b-C9 комплемента [9, 50, 51] и, соответственно, ингибирует комплемент-зависимый лизис, а также активность антибактериальных белков иммунного ответа, обеспечивающих клиренс бактерий, в том числе лизоцима,  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензинов [49, 60] и хемокина MIG/CXCL9 [47]. SIC может подавлять активность ингибитора лейкоцитарной протеиназы и некоторых антимикробных препаратов [106]. Способность «вмешиваться» в работу комплемента и иммунной системы хозяина указывает на то, что SIC может повышать вирулентность и диссеминацию бактерий [61]; этим SIC способствует их выживанию, адгезии и колонизации ткани [73].

*Супероксиддисмутаза (SOD)*. *S. pyogenes* продуцирует металлопротеин супероксиддисмутаза; его функция состоит в превращении супероксидных анионов в кислород и перекись водорода [67]. SOD обнаруживается в основном в супернатантах культур [103]. Поскольку СГА негативны по каталазе, SOD играет жизненно важную роль в детоксикации продуктов окислительного взрыва, осуществляемого лейкоцитами хозяина. Одновременно СГА выделяют глутатионпероксидазу (GPx), которая повышает выживаемость бактерий при окислительном стрессе [92].

*Иммуноглобулин-деградирующий фермент (IdeS/Mac)*. *S. pyogenes* является цистеиновой протеиназой, специфически расщепляющей шарнирную область IgG [8, 159]. Он также известен как Mac-1, Sib35 и MspA [160]. Протеиназа активна в отношении Fab-, но не Fc-связанных молекул IgG, что помогает бактериям противостоять фагоцитозу и цитотоксичности со стороны иммунной системы [147]. Ферменту Mac-1 противодействует другой фермент, IgG-эндопептидаза, или Mac-2, которая предотвращает распознавание IgG, Fab-связанного с *S. pyogenes*, и конкурентно блокирует IgG от распознавания Fc-рецепторами клеток хозяина [7]. IdeS/Mac и его гомологи распространены среди СГА, что позволяет предположить их участие в выживании бактерий.

Белок Sib35 присутствует в большинстве штаммов СГА, но не у стрептококков других серогрупп [87]. Его молекулярный вес равен 35 kDa; он связывает иммуноглобулины G, A и M и имеет сходство с ферментом, деградирующим IgG [121]. Кроме того, Sib35 вызывает пролиферацию В-лимфоцитов и дифференциацию

плазматических клеток в продуцирующие иммуноглобулин [123]. Мыши, которым вводили Sib35, при инфицировании культурой проявляли повышенную выживаемость по сравнению с контролем [121]. Лица с СГА-инфекцией имели более высокий титр антител к Sib35, чем здоровые, что говорит об иммуногенности данного секреторного белка. Его роль в патологии остается неясной.

*Эндо- $\beta$ -N-ацетилглюкозаминидаза (EndoS)* является крупным (108 kDa) эндоглюкозидазным ферментом, деградирующим IgG посредством гидролиза, аспарагин-связанного гликана тяжелой цепи IgG человека, нарушая тем самым структурную стабильность молекулы антитела [34, 35, 36, 156, 160]. Фермент повышает выживаемость бактерий за счет связывания IgG с их Fc-рецепторами и нарушения активации комплемента, что также защищает СГА от фагоцитоза [36]. EndoS обнаружен исключительно у штаммов типов M1 и M49. Недавно описана кристаллическая структура EndoS [156]. Понимание структуры белка поможет определить потенциальные ингибиторы его активности, которые могут быть использованы с целью терапии в связи с возможной ролью EndoS в модуляции иммунной системы хозяина при инфекциях, вызванных штаммами серотипа M49 [156].

## Заключение

Заболевания, вызываемые стрептококками группы А, и их осложнения являются одной из глобальных проблем современной микробиологии и международного здравоохранения. *S. pyogenes* принадлежит к патогенам, вызывающим значительную заболеваемость в разных возрастных группах населения, возникающую не только спорадически, но и вспышками, порой с осложнениями, приводящими к инвалидизации или смертельному исходу. Разнообразный арсенал факторов патогенности, которыми обладает *S. pyogenes*, проявляется сочетанными или последовательными реакциями в процессе колонизации микробом тканей, формирования очага инфекции и преодоления защитных факторов организма хозяина. В этих реакциях «зашифрованы» патогенетические механизмы многих заболеваний. Факторы патогенности СГА разделяют на ассоциированные с клеточной стенкой микроба и на экстрацеллюлярные его продукты; спектр их активности достаточно широкий. Исследования факторов патогенности СГА, их свойств, регуляторных механизмов и конкретной функции в патологии являются предметом научного поиска, ведущего к пониманию всей сложности функциональной организации возбудителя в его взаимодействии

с макроорганизмом. С развитием молекулярно-генетических технологий появилась возможность избегать ошибочных заключений в оценке факторов патогенности СГА и получать большие объемы данных, требующих серьезного анализа. Сегодня комплексный подход в изучении патогенных свойств возбудителя необходим, поскольку факторы патогенности не проявляют себя изолированно и не регулируются независимо. Во многих случаях регуляторы контролируют экспрессию более чем одного из них. Это явление нуждается в отдельном изучении с помощью инструментов современной молекулярной биологии. Роль ряда факторов патогенности следует изучать также на разных фазах естественного процесса в инфицированном организме чувствительного хозяина, поскольку в искусственных условиях не все свойства патогена смогут проявиться. Несмотря на то что СГА изучаются уже около полутора веков, до сих пор остается ряд нерешенных вопросов, связанных с их болезнетворностью. До настоящего времени не создано эффективной вакцины для профилактики стрептококковых заболеваний; она пока находится на стадии эксперимента. Объяснение этому может быть най-

дено в «многоликости» данного возбудителя. СГА-инфекции могут иметь последствия как для заболевшего (инвалидизация), так и для его ближайшего окружения, особенно в детских садах, школах, казармах военнослужащих и в ограниченных коллективах при вахтенных работах. Вспышки стрептококковых заболеваний чреваты проблемами в работе органов местного здравоохранения, особенно в случаях, когда вспышка обусловлена резистентными к антибиотикам формами СГА, которые за последние годы распространились в связи с широким и не всегда оправданным (порой бесконтрольным) применением химиопрепаратов.

За рамками настоящего обзора остались проблемы генетики патогенности, роли нехромосомных мобильных генетических элементов (бактериофагов, плазмид, IS-последовательностей) в проявлениях патогенности стрептококков группы А. Необходимо и более детальное рассмотрение роли факторов патогенности при конкретных формах заболеваний, вызываемых *S. pyogenes*. Эти вопросы, как и особенности иммунопатологических процессов, осложняющих стрептококковые инфекции, нуждаются в отдельном анализе.

## 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 A.A. A role of streptokinase in experimental post-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., Дуплик Н.В., Шален К., Тотолян Артем 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
3. Старикова Э.А., Кудрявцев И.В., Бурова Л.А., Лебедева А.М., Маммедова Дж.Т., Фрейдлин И.С. Влияние стрептококковой аргининдеиминазы на формирование лейкоцитарного инфильтрата в модели воздушного кармана у мышей // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 6. С. 1121–1130. [Starikova E.A., Kudryavtsev I.V., Burova L.A., Lebedeva A.M., Mammedova J.T., Freidlin I.S. Influence of streptococcal arginine deiminase on the leukocyte infiltration in murine air pouch model. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, vol. 22, no. 6, pp. 1121–1130. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IOS-2075
4. Старикова Э.А., Соколов А.В., Бурова Л.А., Фрейдлин И.С. Иммуносупрессорные эффекты аргининдеиминазы *Streptococcus pyogenes* // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 4. С. 303–318. [Starikova E.A., Sokolov A.V., Burova L.A., Freidlin I.S. Immunosuppressive effects of arginine deiminase from *Streptococcus pyogenes*. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 303–318. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-303-31
5. 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 Artyom A., Burova L.A. Fc-receptor proteins of *Streptococcus pyogenes* and the pathogenesis of post-infectious complications (critical review). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 3, pp. 78–91. (In Russ.)]
6. Тотолян А.А., Бурова Л.А., Пигаревский П.В. Экспериментальный постстрептококковый гломерулонефрит. СПб.: Человек, 2019. 108 с. [Totolian A.A., Burova L.A., Pigarevsky P.V. Experimental poststreptococcal glomerulonephritis. *St. Petersburg: Chelovek*, 2019. 108 p. (In Russ.)]
7. Agniswamy J., Lei B., Musser J.M., Sun P.D. Insight of host immune evasion mediated by two variants of group A *Streptococcus* Mac protein. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 50, pp. 52789–52796. doi: 10.1074/jbc.M410698200
8. Akesson P., Moritz L., Truedsson M., Christensson B., von Pawel-Rammingen U. IdeS, a highly specific immunoglobulin G (IgG)-cleaving enzyme from *Streptococcus pyogenes*, is inhibited by specific IgG antibodies generated during infection. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 1, pp. 497–503. doi: 10.1128/IAI.74.1.497-503.2006
9. Akesson P., Sjöholm A.G., Björck L. Protein SIC, a novel extracellular protein of *Streptococcus pyogenes* interfering with complement function. *J. Biol. Chem.*, 1996, vol. 271, no. 2, pp. 1081–1088. doi: 10.1074/jbc.271.2.1081

10. Ashbaugh C.D., Moser T.J., Shearer M.H., White G.L., Kennedy R.C., Wessels M.R. Bacterial determinants of persistent throat colonization and the associated immune response in primate model of human group A streptococcal pharyngeal infection. *Cell Microbiol.*, 2000, vol. 2, no. 4, pp. 283–292. doi: 10.1046/j.1462-5822.2000.00050.x
11. Bastiat-Sempe B., Love J.F., Lomayeva N., Wessels M.R. Streptolysin O and NAD-glycohydrolase prevent phagolysosome acidification and promote group A streptococcus survival in macrophages. *mBio*, 2014, vol. 5, no. 5: e01690–e14. doi: 10.1128/mBio.01690-14.
12. Batsford S.R., Mezzano S., Mihatsch M., Schlitz E., Rodríguez-Iturbe B. Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int.*, 2005, vol. 68, no. 3, pp. 1120–1129. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00504.x
13. Beckmann C., Waggoner J.D., Harris T.O., Tamura G.S., Rubens C.E. Identification of novel adhesins from group B streptococci by use of phage display reveals that C5a peptidase mediates fibronectin binding. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 70, no. 6, pp. 2869–2876. doi: 10.1128/iai.70.6.2869-2876.2002
14. Beres S.B., Sylva G.L., Barbian K.D., Lei B., Hoff J.S., Mammarella N.D., Liu M.Y., Smoot J.C., Porcella S.F., Parkins L.D., Campbel D.S., Smith T.M., McCormick J.K., Leung D.Y.M., Schlievert P.M., Musser J.M. Genome sequence of a serotype M3 strain of group A Streptococcus: phage-encoded toxins, the high-virulence phenotype, and clone emergence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 15, pp. 10078–10083. doi: 10.1073/pnas.152298499
15. Berggård K., Johnsson E., Morfeldt E., Persson J., Ståhlhammar-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. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02664.x
16. Bisno A.L., Stevens D.L. Streptococcal infections of skin and soft tissue. *N. Engl. J. Med.*, 1996, vol. 334, no. 4, pp. 240–245. doi: 10.1056/NEJM199601253340407
17. Bohach G.A., Hauser A.R., Schlievert P.M. Cloning of the gene, speB, for streptococcal pyrogenic exotoxin type B in Escherichia coli. *Infect. Immun.*, 1988, vol. 56, no. 6, pp. 1665–1667. doi: 10.1128/IAI.56.6.1665-1667.1988
18. Boxrud P.D., Bock P.E. Coupling of conformational and proteolytic activation in the kinetic mechanism of plasminogen activation by streptokinase. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 35, pp. 36642–36649. doi: 10.1074/jbc.M405265200
19. Boxrud P.D., Fay W.P., Bock P.E. Streptokinase binds to human plasmin with high affinity, perturbs the plasmin active site, and induces expression of a substrate recognition exosite for plasminogen. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 19, pp. 14579–14589. doi: 10.1074/jbc.M405265200
20. Bricker A.L., Cywes C., Ashbaugh C.D., Wessels M.R. NAD<sup>+</sup>-glycohydrolase acts as an intracellular toxin to enhance the extracellular survival of group A streptococci. *Mol. Microbiol.*, 2002, vol. 44, no. 1, pp. 257–269. doi: 10.1046/j.1365-2958.2002.02876.x
21. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, vol. 303, no. 5663, pp. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385
22. Brosnahan A.J., Schlievert P.M. Gram-positive bacterial superantigen outside-in signaling causes toxic shock syndrome. *FEBS J.*, 2011, vol. 278, no. 23, pp. 4649–4667. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08151.x
23. Buchanan J.T., Simpson A.J., Aziz R.K., Liu G.Y., Kristian S.A., Kotb M., Feramisco J., Nizet V. DNase expression allows the pathogen group A Streptococcus to escape killing in neutrophil extracellular traps. *Curr. Biol.*, 2006, vol. 16, no. 4, pp. 396–400. doi: 10.1016/j.cub.2005.12.039
24. 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 Microb. Immunol.*, 1989, vol. 47, no. 8–9, pp. 443–448. doi: 10.1111/j.1574-6968.1989.tb02435.x
25. Carlsson F., Berggård K., Ståhlhammar-Carlemalm M., Lindahl G. Evasion of phagocytosis through cooperation between two ligand-binding regions in Streptococcus pyogenes M protein. *J. Exp. Med.*, 2003, vol. 198, no. 7, pp. 1057–1058. doi: 10.1084/jem.20030543
26. 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. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04527.x
27. 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-nonglycophilic amino acid substitutions at heptad positions a and d. *Biochemistry*, 1997, vol. 36, no. 16, pp. 4987–4994. doi: 10.1021/bi962971q
28. Chang A., Khemlani A., Kang H., Proft T. Functional analysis of Streptococcus pyogenes nuclease A (SpnA), a novel group A streptococcal virulence factor. *Mol. Microbiol.*, 2011, vol. 79, no. 6, pp. 1629–1642. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07550.x
29. Chaussee M.S., Phillips E.R., Ferretti J.J. Temporal production of streptococcal erythrogenic toxin B (streptococcal cysteine proteinase) in response to nutrient depletion. *Infect. Immun.*, 1997, vol. 65, no. 5, pp. 1956–1959. doi: 10.1128/IAI.65.5.1956-1959.1997
30. Cheng Q., Staflieni D., Purushothaman S.S., Cleary P.P. The group B streptococcal C5a peptidase is both a specific protease and an invasion. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 5, pp. 2408–2413. doi: 10.1128/iai.70.5.2408-2413.2002
31. 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. doi: 10.1111/j.1699-0463.1981.tb00158\_89b.x
32. Cole J.N., Barnett T.C., Nizet V., Walker M.J. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, vol. 9, no. 10, pp. 724–736. doi: 10.1038/nrmicro2648
33. 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 MIT1 invasive disease. *FASEB J.*, 2006, vol. 20, no. 10, pp. 1745–1747. doi: 10.1096/fj.06-5804ffe
34. 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. doi: 10.1128/IAI.69.11.7187-7189.2001
35. 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. doi: 10.1093/emboj/20.12.3046

36. Collin M., Svensson M.D., Sjöholm A.G., Jensenius J.C., Sjöbring U., Olsén A. EndoS and SpeB from *Streptococcus pyogenes* inhibit immunoglobulin-mediated opsonophago-cytosis. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 12, pp. 6646–6651. doi: 10.1128/IAI.70.12.6646-6651.2002
37. Commons R.J., Smeesters P.R., Proft T., Fraser J.D., Robins-Browne R., Curtis N. Streptococcal superantigens: categorization and clinical associations. *Trends Mol. Med.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 48–62. doi: 10.1016/j.molmed.2013.10.004
38. Courtney H.S., Hasty D.L., Dale J.B. Molecular mechanisms of adhesion, colonization and invasion of group A streptococci. *Ann. Med.*, 2002, vol. 34, no. 2, pp. 77–87. doi: 10.1080/07853890252953464
39. Courtney H.S., von Hunolstein C., Dale J.B., Bronze M.S., Beachey E.H., Hasty D.L. Lipoteichoic acid and M protein: dual adhesions of group A streptococci. *Microb. Pathog.*, 1992, vol. 12, no. 3, pp. 199–208. doi: 10.1016/0882-4010(92)90054-r
40. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000, vol. 13, no. 3, pp. 470–511. doi: 10.1128/cmr.13.3.470-511.2000
41. Cywes C., Stamenkovic I., Wessels M.R. CD44 as a receptor for colonization of the pharynx by group A *Streptococcus*. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 106, no. 8, pp. 995–1002. doi: 10.1172/JCI10195
42. Cywes C., Wessels M.R. Group A *Streptococcus* tissue invasion by CD44-mediated cell signaling. *Nature*, 2001, vol. 414, no. 6864, pp. 648–652. doi: 10.1038/414648a
43. Dale J.B., Chiang E.Y., Hasty D.L., Courtney H.S. Antibodies against a synthetic peptide of SagA neutralize the cytolytic activity of streptolysin S from group A streptococci. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 4, pp. 2166–2170. doi: 10.1128/iai.70.4.2166-2170.2002
44. Dale J.B., Washburn R.G., Marques M.B., Wessels M.R. Hyaluronate capsule and surface M protein in resistance to opsonization of group A streptococci. *Infect. Immun.*, 1996, vol. 64, no. 5, pp. 1495–1501. doi: 10.1128/IAI.64.5.1495-1501.1996
45. Degnan B.A., Palmer J.M., Robson T., Jones C.E., Fischer M., Glanville M., Mellor G.D., Diamond A.G., Kehoe M.A., Goodacre J.A. Inhibition of human peripheral blood mononuclear cell proliferation by *Streptococcus pyogenes* cell extract is associated with arginine deiminase activity. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, no. 7, pp. 3050–3058. doi: 10.1128/IAI.66.7.3050-3058.1998
46. Dick G.F., Dick G.H. Landmark article Jan 26, 1924: The etiology of scarlet fever. *JAMA*, 1983, vol. 250, no. 22: 3096. doi: 10.1001/jama.250.22.3096
47. Egesten A., Eliasson M., Johansson H.M., Olin A.I., Morgelin M., Mueller A., Pease J.E., Frick I.M., Björck L. The CXC chemokine MIG/CXCL9 is important in innate immunity against *Streptococcus pyogenes*. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 195, no. 5, pp. 684–693. doi: 10.1086/510857
48. Feil S.C., Ascher D.B., Kuiper M.J., Tweten R.K., Parker M.W. Structural studies of *Streptococcus pyogenes* streptolysin O provide insights into the early steps of membrane penetration. *J. Mol. Biol.*, 2014, vol. 426, no. 4, pp. 785–792. doi: 10.1016/j.jmb.2013.11.020
49. Fernie-King B.A., Seilly D.J., Binks M.J., Sriprakash K.S., Lachmann P.J. Streptococcal DRS (distantly related to SIC) and SIC inhibit antimicrobial peptides, components of mucosal innate immunity: a comparison of their activities. *Microbes Infect.*, 2007, vol. 9, no. 3, pp. 300–307. doi: 10.1016/j.micinf.2006.12.006
50. Fernie-King B.A., Seilly D.J., Davies A., Lachmann P.J. Streptococcal inhibitor of complement inhibits two additional components of the mucosal innate immune system: secretory leukocyte proteinase inhibitor and lysozyme. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 9, pp. 4908–4916. doi: 10.1128/iai.70.9.4908-4916.2002
51. Fernie-King B.A., Seilly D.J., Willers C., Würzner R., Davies A., Lachmann P.J. Streptococcal inhibitor of complement (SIC) inhibits the membrane attack complex by preventing uptake of C567 onto cell membranes. *Immunology*, 2001, vol. 103, no. 3, pp. 390–398. doi: 10.1046/j.1365-2567.2001.01249.x
52. Ferretti J.J., McScan W.M., Ajdic D., Savic G., Lyon K., Primeaux Ch., Sezate S., Suvorov A.N., Kenton S., Lai H.S., Lin S.P., Qian Y., Jia H.G., Najjar F.Z., Ren Q., Zhu H., Song L., White J., Yuan X., Clifton S.W., Roe B.A., McLaughlin R. Complete genome sequence of an M1 strain of *Streptococcus pyogenes*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, no. 8, pp. 4658–4663. doi: 10.1073/pnas.071559398
53. Fischetti V.A. M protein and other surface proteins on Streptococci. In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424>
54. Fischetti V.A. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1989, vol. 2, no. 3, pp. 285–314. doi: 10.1128/cmr.2.3.285
55. Fischetti V.A., Pancholi V., Schneewind O. Conservation of a hexapeptide sequence in the anchor region of the surface proteins of gram-positive cocci. *Mol. Microbiol.*, 1990, vol. 4, no. 9, pp. 1603–1605. doi: 10.1111/j.1365-2958.1990.tb02072.x
56. Flores A.R., Jewell B.E., Fittipaldi N., Beres S.B., Musser J.M. Human disease isolates of serotype m4 and m22 group A streptococcus lack genes required for hyaluronic acid capsule biosynthesis. *mBio*, 2012, vol. 3, no. 6: e00413–12. doi: 10.1128/mBio.00413-12
57. Flores A.R., Jewell B.E., Olsen R.J., Shelburne S.A., Fittipaldi N., Beres S.B., Musser J.M. Asymptomatic carriage of group A streptococcus is associated with elimination of capsule production. *Infect. Immun.*, 2014, vol. 82, no. 9, pp. 3958–3967. doi: 10.1128/IAI.01788-14
58. Foley M.J., Wood W.B. Jr. Studies on the pathogenicity of group A streptococci II. The antiphagocytic effects of the M protein and the capsular gel. *J. Exp. Med.*, 1959, vol. 110, no. 4, pp. 617–628. doi: 10.1084/jem.110.4.617
59. 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.
60. Frick I.M., Akesson P., Cooney J., Sjöbring U., Schmidt K.H., Gomi H., Hattori S., Tagawa C., Kashimoto F., Björck L. Protein H — a surface protein of *Streptococcus pyogenes* with separate binding sites for IgG and albumin. *Mol. Microbiol.*, 1994, vol. 12, no. 1, pp. 143–151. doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb01003.x
61. Frick I.M., Shannon O., Åkesson P., Mörgelin M., Collin M., Schmidtchen A., Björck L. Antibacterial activity of the contact and complement systems is blocked by SIC, a protein secreted by *Streptococcus pyogenes*. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 2, pp. 1331–1340. doi: 10.1074/jbc.M110.178350

62. Gase K., Ferretti J.J., Primeaux C., McShan W.M. Identification, cloning, and expression of the CAMP factor gene (cfa) of group A streptococci. *Infect. Immun.*, 1999, vol. 67, no. 9, pp. 4725–4731. doi: 10.1128/IAI.67.9.4725-4731.1999
63. Gerlach D., Reichardt W., Fleischer B., Schmidt K.H. Separation of mitogenic and pyrogenic activities from so-called erythrogenic toxin type B (Streptococcal proteinase). *Zentralbl. Bakteriol.*, 1994, vol. 280, no. 4, pp. 507–514. doi: 10.1016/s0934-8840(11)80510-4
64. Ghosh J., Anderson P.J., Chandrasekaran S., Caparon M.G. Characterization of *Streptococcus pyogenes* beta-NAD + glycohydrolase: re-evaluation of enzymatic properties associated with pathogenesis. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285, no. 8, pp. 5683–5694. doi: 10.1074/jbc.M109.070300
65. Ghosh J., Caparon M.G. Specificity of *Streptococcus pyogenes* NAD(+) glycohydrolase in cytolysin-mediated translocation. *Mol. Microbiol.*, 2006, vol. 62, no. 4, pp. 1203–1214. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05430.x
66. Ginsburg I. Is streptolysin S of group A streptococci a virulence factor? *APMIS*, 1999, vol. 107, no. 12, pp. 1051–1059. doi: 10.1111/j.1699-0463.1999.tb01509.x
67. Grifantini R., Toukoki C., Colaprico A., Gryllos I. Peroxide stimulon and role of PerR in group A *Streptococcus*. *J. Bacteriol.*, 2011, vol. 93, no. 23, pp. 6539–6551. doi: 10.1128/JB.05924-11
68. 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. doi: 10.1128/jb.174.15.4967-4976.1992
69. Hanski E., Caparon M. Protein F, a fibronectin-binding protein, is an adhesin of group A streptococcus *Streptococcus pyogenes*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, vol. 89, no. 13, pp. 6172–6176. doi: 10.1073/pnas.89.13.6172
70. Harder J., Franchi L., Muñoz-Planillo R., Park J.H., Reimer T., Núñez G. Activation of the Nlrp3 inflammasome by *Streptococcus pyogenes* requires streptolysin O and NF-kappa B activation but proceeds independently of TLR signaling and P2X7 receptor. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, no. 9, pp. 5823–5829. doi: 10.4049/jimmunol.0900444
71. 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, pp. 4741–4745. doi: 10.1073/pnas.86.12.4741
72. Herwald H., Collin M., Muller-Esterl W., Bjorck L. Streptococcal cysteine proteinase releases kinins: virulence mechanism. *J. Exp. Med.*, 1996, vol. 184, no. 2, pp. 665–673. doi: 10.1084/jem.184.2.665
73. Hoe N.P., Ireland R.M., DeLeo F.R., Gowen B.B., Dorward D.W., Voyich J.M., Liu M., Burns E.H. Jr, Culnan D.M., Bretscher A., Musser J.M. Insight into the molecular basis of pathogen abundance: group A *Streptococcus* inhibitor of complement inhibits bacterial adherence and internalization into human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 11, pp. 7646–7651. doi: 10.1073/pnas.112039899
74. Hollands A., Pence M.A., Timmer A.M., Osvath S.R., Turnbull L., Whitchurch C.B., Walker M.J., Nizet V. Genetic switch to hypervirulence reduces colonization phenotypes of the globally disseminated group A streptococcus MIT1 clone. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 202, no. 1, pp. 11–19. doi: 10.1086/653124
75. 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. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040103
76. 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. doi: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb01614.x
77. Huang T.T., Malke H., Ferretti J.J. Heterogeneity of the streptokinase gene in group A streptococci. *Infect. Immun.*, 1989, vol. 57, no. 2, pp. 502–506. doi: 10.1128/IAI.57.2.502-506.1989
78. Hynes W., Johnson C., Stokes M. A single nucleotide mutation results in loss of enzymatic activity in the hyaluronate lyase gene of *Streptococcus pyogenes*. *J. Microb. Pathog.*, 2009, vol. 47, no. 6, pp. 308–313. doi: 10.1016/j.micpath.2009.09.008
79. Hynes W., Sloan M. Secreted extracellular virulence factors. In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center*, 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424/>
80. Jacks-Weis J., Kim Y., Cleary P.P. Restricted deposition of C3 on M+ group A streptococci: correlation with resistance to phagocytosis. *J. Immunol.*, 1982, vol. 128, no. 4, pp. 1897–1902.
81. Jantsch J., Gerlach R.G., Ensser A., Dahesh S., Popp I., Heeg C., Bleiziffer O., Merz T., Schulz T., Horch R.E., Bogdan C., Nizet V., van der Linden M. Severe soft tissue infection caused by a non-beta-hemolytic *Streptococcus pyogenes* strain harboring a premature stop mutation in the sagC gene. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 6, pp. 1962–1965. doi: 10.1128/JCM.00175-13
82. Jin H., Song Y.P., Boel G., Kochar J., Pancholi V. Group A streptococcal surface GAPDH, SDH, recognizes uPAR/CD87 as its receptor on the human pharyngeal cell and mediates bacterial adherence to host cells. *Mol. Biol.*, 2005, vol. 350, no. 1, pp. 27–41. doi: 10.1016/j.jmb.2005.04.063
83. Kalia A., Bessen D.E. Natural selection and evolution of streptococcal virulence genes involved in tissue-specific adaptations. *J. Bacteriol.*, 2004, vol. 186, no. 1, pp. 110–121. doi: 10.1128/JB.186.1.110-121.2004
84. Kamezawa Y., Nakahara T., Nakano S., Abe Y., Nozaki-Renard J., Isono T. Streptococcal mitogenic exotoxin Z, a novel acidic superantigenic toxin produced by a T1 strain of *Streptococcus pyogenes*. *Infect. Immun.*, 1997, vol. 65, no. 9, pp. 3828–3833. doi: 10.1128/IAI.65.9.3828-3833.1997
85. Kanaoka M.C., Kawanaka T., Negoro Y., Fukita K.T., Agui H. Cloning and expression of the antitumor glycoprotein gene of *Streptococcus pyogenes* Su in *Escherichia coli*. *Agric. Biol. Chem.*, 1987, vol. 51, pp. 2641–2648.
86. Kass E.H., Seastone C.V. The role of the mucoid polysaccharide (hyaluronic acid) in the virulence of group A hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.*, 1944, vol. 79, no. 3, pp. 319–330. doi: 10.1084/jem.79.3.319
87. Kawabata S., Tamura Y., Murakami J., Terao Y., Nakagawa I., Hamada S. A novel, anchorless streptococcal surface protein that binds to human immunoglobulins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, vol. 296, no. 5, pp. 1329–1333. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02078-8
88. Khil J., Im M., Heath A., Ringdahl U., Mundada L., Engleberg N.C., Fay W.P. Plasminogen enhances virulence of group A streptococci by streptokinase-dependent and streptokinase-independent mechanisms. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 188, no. 4, pp. 497–505. doi: 10.1086/377100

89. Kim Y.B., Watson D.W. Apurified group A streptococcal pyrogenic exotoxin. Physicochemical and biological properties, including the enhancement of susceptibility to endotoxin lethal shock. *J. Exp. Med.*, 1970, vol. 131, no. 3, pp. 611–622. doi: 10.1084/jem.131.3.611
90. Krause R.M. A cartographer's survey of streptococcal topography. In: Streptococcal diseases and the immune response. Ed. by S.E. Read, J.B. Zabriskie. New-York, London: Academic Press, 1980, pp. 97–110.
91. 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.
92. Kwinn L.A., Nizet V. How group A Streptococcus circumvents host phagocyte defenses. *Future Microbiol.*, 2007, vol. 2, no. 1, pp. 75–84. doi: 10.2217/17460913.2.1.75
93. Lancefield R.C. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.*, 1933, vol. 57, no. 4, pp. 571–595. doi: 10.1084/jem.57.4.571
94. Lancefield R.C. Current knowledge of type-specific M antigens of group A streptococci. *J. Immunol.*, 1962, vol. 89, pp. 307–313.
95. Lawrenson R.A., Sriskandan S. Cell Envelope Proteinase A (Streptococcus). In: Handbook of Proteolytic Enzymes. Ed. by N.D. Rawlings, G. Salvesen. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 3195–3202.
96. Lindahl G. An Odyssey in word of M proteins. In: Perspectives on receptins and resistance. Ed. by G. Kronvall. Stockholm, 2013, pp. 13–23.
97. Liu M., Zhu H., Li J., Garcia C.C., Feng W., Kirpotina L.N., Hilmer J., Tavares L.P., Layton A.W., Quinn M.T., Bothner B., Teixeira M.M., Leiet B. Group A Streptococcus secreted esterase hydrolyzes platelet-activating factor to impede neutrophil recruitment and facilitate innate immune evasion. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 4: e1002624. doi: 10.1371/journal.ppat.100262
98. Lukomski S., Nakashima K., Abdi I., Cipriano V.J., Ireland R.M., Reid S.D., Adams G.G., Musser J.M. Identification and characterization of the scl gene encoding a group A Streptococcus extracellular protein virulence factor with similarity to human collagen. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, no. 12, pp. 6542–6553. doi: 10.1128/iai.68.12.6542-6553.2000
99. Lukomski S., Nakashima K., Abdi I., Cipriano V.J., Shelvin B.J., Graviss E.A., Musser J.M. Identification and characterization of a second extracellular collagen-like protein made by group A Streptococcus: control of production at the level of translation. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, no. 3, pp. 1729–1738. doi: 10.1128/IAI.69.3.1729-1738.2001
100. Madden J.C., Ruiz N., Caparon M. Cytolysin-mediated translocation (CMT): a functional equivalent of type III secretion in gram-positive bacteria. *Cell*, 2001, vol. 104, no. 1, pp. 143–152. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00198-2
101. Malke H., Ferretti J.J. Streptokinase: cloning, expression, and excretion by Escherichia coli. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, vol. 81, no. 11, pp. 3557–3561. doi: 10.1073/pnas.81.11.3557
102. McArthur J.D., McKay F.C., Ramachandran V., Shyam P., Cork A.J., Sanderson-Smith M.L., Cole J.N., Ringdahl U., Sjöbring U., Ranson M., Walker M.J. Allelic variants of streptokinase from Streptococcus pyogenes display functional differences in plasminogen activation. *FASEB J.*, 2008, vol. 22, no. 9, pp. 3146–3153. doi: 10.1096/fj.08-109348.
103. McMillan D.J., Davies M.R., Good M.F., Sriprakash K.S. Immune response to superoxide dismutase in group A streptococcal infection. *FEMS Immunol. Med. Microb.*, 2004, vol. 40, no. 3, pp. 249–256. doi: 10.1016/S0928-8244(04)00003-3
104. Michos A., Gryllos I., Håkansson A., Srivastava A., Kokkotou E., Wessels M.R. Enhancement of streptolysin O activity and intrinsic cytotoxic effects of the group A streptococcal toxin, NAD-glycohydrolase. *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, no. 12, pp. 8216–8223. doi: 10.1074/jbc.M511674200
105. 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
106. Minami M., Ohmori D., Tatsuno I., Isaka M., Kawamura Y., Ohta M., Hasegawa T. The streptococcal inhibitor of complement (SIC) protects Streptococcus pyogenes from bacteriocin-like inhibitory substance (BLIS) from Streptococcus salivarius. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2009, vol. 298, no. 1, pp. 67–73. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01696.x
107. Mollick J.A., Miller G.G., Musser J.M., Cook R.G., Grossman D., Rich R.R. A novel superantigen isolated from pathogenic strains of Streptococcus pyogenes with aminoterminal homology to staphylococcal enterotoxins B and C. *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 92, no. 2, pp. 710–719. doi: 10.1172/JCI116641
108. Molloy E.M., Cotter P.D., Hill C., Mitchell D.A., Ross R.P. Streptolysin S-like virulence factors: the continuing saga. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, vol. 9, no. 9, pp. 670–681. doi: 10.1038/nrmicro2624
109. 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. doi: 10.1128/IAI.17.3.475-482.1977
110. Nasser W., Beres S.B., Olsen R.J., Dean M.A., Rice K.A., Long S.W., Kristinsson K.G., Gottfredsson M., Vuopio J., Raisanen K., Caugant D.A., Steinbakk M., Low D.E., McGeer A., Darenberg J., Henriques-Normark B., Van Beneden C.A., Hoffmann S., Musser J.M. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A Streptococcus disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, no. 17, pp. E1768–E1776. doi: 10.1073/pnas.1403138111
111. Nelson D.C., Garbe G., Collin M. Cysteine proteinase SpeB from Streptococcus pyogenes — a potent modifier of immunologically important host and bacterial proteins. *Biol. Chem.*, 2011, vol. 392, no. 12, pp. 1077–1088. doi: 10.1515/BC.2011.208
112. Nilsson M., Sørensen O.E., Mörgelin M., Weisen M., Sjöbring U., Herwald H. Activation of human polymorphonuclear neutrophils by streptolysin O from Streptococcus pyogenes leads to the release of proinflammatory mediators. *Thromb Haemost.*, 2006, vol. 95, no. 6, pp. 982–990. doi: 10.1160/TH05-08-0572
113. Nobbs A.H., Lamont R.J., Jenkinson H.F. Streptococcus adherence and colonization. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2009, vol. 73, no. 3, pp. 407–450. doi: 10.1128/MMBR.00014-09
114. Noh E.J., Kang S.W., Shin Y.J., Kim D.C., Park I.S., Kim M.Y., Chun B.G., Min B.H. Characterization of mycoplasma arginine deiminase expressed in E. coli and its inhibitory regulation of nitric oxide synthesis. *Mol. Cells*, 2002, vol. 13, no. 1, pp. 137–143.
115. 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. doi: 10.1128/IAI.66.1.315-321.1998.

116. Norrby-Teglund A., Nepom G.T., Kotb M. Differential presentation of group A streptococcal superantigens by HLA class II DQ and DR alleles. *Eur. J. Immunol.*, 2002, vol. 32, no. 9, pp. 2570–2577. doi: 10.1002/15214141(200209)32:9<2570::AID-IMMU2570>3.0.CO;2-E
117. Norrby-Teglund A., Newton D., Kotb M., Holm S.E., Norgren M. Superantigenic properties of the group A streptococcal exotoxin SpeF (MF). *Infect. Immun.*, 1994, vol. 62, no. 12, pp. 5227–5233. doi: 10.1128/IAI.62.12.5227-5233.1994
118. O'Connor S.P., Cleary P.P. Localization of the streptococcal C5a peptidase to the surface of group A streptococci. *Infect. Immun.*, 1986, vol. 53, no. 2, pp. 432–434. doi: 10.1128/IAI.53.2.432-434.1986
119. Ohkuni H., Todome Y., Yoshimura K., Yamamoto T., Suzuki H., Yokomuro K., Johnston K.N., Zabriskie J.B. Detection of nephritis strain-associated streptokinase by monoclonal antibodies. *J. Med. Microbiol.*, 1991, vol. 35, no. 1, pp. 60–63. doi: 10.1099/00222615-35-1-60
120. Okada K., Katano T., Kamogashira T., Zahn R.J., Morimito Y., Kagami S., Yasutomo K., Kuhara T., Kuroda Y. Streptokinase gene variable region classification in Streptococci: lack of correlation with post-streptococcal glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, 1995, vol. 44, no. 1, pp. 8–13.
121. Okamoto S., Tamura Y., Terao Y., Hamada S., Kawabata S. Systemic immunization with streptococcal immunoglobulin-binding protein Sib 35 induces protective immunity against group A Streptococcus challenge in mice. *Vaccine*, 2005, vol. 23, no. 40, pp. 4852–4859. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.02.035
122. Okamoto S., Terao Y., Hasuike K., Hamada S., Kawabata S. A novel streptococcal leucine zipper protein (Lzp) binds to human immunoglobulins. *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, 2008, vol. 377, no. 4, pp. 1128–1134. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.10.126
123. Okamoto S., Terao Y., Tamura Y., Hamada S., Kawabata S. Streptococcal immunoglobulin-binding protein Sib35 exerts stimulatory and mitogenic effects toward mouse B lymphocytes. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2008, vol. 281, no. 1, pp. 73–80. doi: 10.1111/j.1574-6968.2008.01078.x
124. O'Seaghdha M., Wessels M.R. Streptolysin O and its co-toxin NAD-glycohydrolase protect group A Streptococcus from Xenophagic killing. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 6: e1003394. doi: 10.1371/journal.ppat.100339
125. Paillot R., Darby A.C., Robinson C., Wright N.L., Steward K.F., Anderson E., Webb K., Holden M.T.G., Efstratiou A., Broughton K., Jolley K.A., Priestnall S.L., Marotti Campi M.C., Hughes M.A., Radford A., Kerstin Erles K., Waller A.S. Identification of three novel superantigen-encoding genes in Streptococcus equi subsp. zooepidemicus, szeF, szeN, and szeP. *Infect. Immun.*, 2010, vol. 78, no. 11, pp. 4817–4827. doi: 10.1128/IAI.00751-10
126. Persson H., Vindebro R., von Pawel-Rammingen U. The streptococcal cysteine protease SpeB is not a natural immunoglobulin-cleaving enzyme. *Infect. Immun.*, 2013, vol. 81, no. 6, pp. 2236–2241. doi: 10.1128/IAI.00168-13
127. Phillips G.N. Jr, Flicker P.F., Cohen C., Manjula B.N., Fischetti V.A. Streptococcal M protein: alpha-helical coiled structure and arrangement on the cell surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, vol. 78, no. 8, pp. 4689–4693. doi: 10.1073/pnas.78.8.4689
128. Podbielski A., Flosdorff A., Weber-Heinemann J. The group A streptococcal virR49 gene controls expression of four structural vir regulon genes. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, no. 1, pp. 9–20. doi: 10.1128/IAI.63.1.9-20.1995
129. Proft T., Fraser J. Streptococcal superantigens: biological properties and potential role in disease. In: Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424/>
130. Rasmussen M., Muller H.P., Bjorck L. Protein GRAB of Streptococcus pyogenes regulates proteolysis at the bacterial surface by binding  $\alpha$ 2-macroglobulin. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, no. 22, pp. 15336–15344. doi: 10.1074/jbc.274.22.15336
131. Reglinski M., Srisندان S. The contribution of group A streptococcal virulence determinants to the pathogenesis of sepsis. *Virulence*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 127–136. doi: 10.4161/viru.26400
132. Riddle D.J., Bessen D.E., Caparon M.G. Variation in Streptococcus pyogenes NAD<sup>+</sup> glycohydrolase is associated with tissue tropism. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, no. 14, pp. 3735–3746. doi: 10.1128/JB.00234-10
133. Ryan P.A., Juncosa B. Group A streptococcal adherence. In: Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424>
134. 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. doi: 10.1111/j.1699-0463.1986.tb03062.x
135. Schmitt R., Stahl A.L., Olin A.I., Kristofferson A.C., Robertz J., Novak J., Lindahl G., Karpman D. The combined role of galactose-deficient IgA1 and streptococcal IgA-binding M proteins 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. doi: 10.4049/jimmunol.1302249
136. Schragger H.M., Albertí S., Cywes C., Dougherty G.J., Wessels M.R. Hyaluronic acid capsule modulates M protein-mediated adherence and acts as a ligand for attachment of group A Streptococcus to CD44 on human keratinocytes. *J. Clin. Invest.*, 1998, vol. 101, no. 8, pp. 1708–1716. doi: 10.1172/JCI2121.
137. Shea P.R., Beres S.B., Flores A.R., Ewbank A.L., Gonzalez-Lugo J.H., Martagon-Rosado A.J., Martinez-Gutierrez J.C., Rehman N.A., Serrano-Gonzalez M., Fittipaldi N., Ayers S.D., Webb P., Willey B.M., Low D.E., Musser J.M. Distinct signatures of diversifying selection revealed by genome analysis of respiratory tract and invasive bacterial populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 12, pp. 5039–5044. doi: 10.1073/pnas.1016282108
138. Sheeler R.D., Houston M.S., Radke S., Dale J.C., Adamson S.C. Accuracy of rapid strep testing in patients who have had recent streptococcal pharyngitis. *J. Am. Board. Fam. Pract.*, 2002, vol. 15, no. 4, pp. 261–265.
139. Shelburne S.A., Granville C., Tokuyama M., Sitkiewicz I., Patel P., Musser J.M. Growth characteristics of and virulence factor production by group A Streptococcus during cultivation in human saliva. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 8, pp. 4723–4731. doi: 10.1128/IAI.73.8.4723-4731.2005
140. Sierig G., Cywes C., Wessels M.R., Ashbaugh C.D. Cytotoxic effects of streptolysin O and streptolysin S enhance the virulence of poorly encapsulated group A streptococci. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, no. 1, pp. 446–455. doi: 10.1128/iai.71.1.446-455.2003
141. Smoot L.M., McCormick J.K., Smoot J.C., Hoe N.P., Strickland I., Cole R.L., Barbian K.D., Earhart C.A., Ohlendorf D.H., Veasy L.G., Hill H.R., Leung D., Schlievert P.M., Musser J.M. Characterization of two novel pyrogenic toxin superantigens made



- by an acute rheumatic fever clone of *Streptococcus pyogenes* associated with multiple disease outbreaks. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 12, pp. 7095–7104. doi: 10.1128/iai.70.12.7095-7104.2002
142. Sriskandan S., Unnikrishnan M., Krausz T., Cohen J. Mitogenic factor (MF) is the major DNase of serotype M89 *Streptococcus pyogenes*. *Microbiology*, 2000, vol. 146, no. 11, pp. 2785–2792. doi: 10.1099/00221287-146-11-2785
  143. Stalhammar-Carlemalm M., Areschoug T., Larsson C., Lindhal G. The R28 protein of *Streptococcus pyogenes* is related to several group B streptococcal surface proteins, confers protective immunity and promotes binding to human epithelial cells. *Mol. Microbiol.*, 1999, vol. 33, no. 1, pp. 208–219. doi: 10.1046/j.1365-2958.1999.01470.x
  144. Stevens D.L. Group A beta-hemolytic streptococci: virulence factors, pathogenesis and spectrum of clinical infections. In: *Streptococcal Infections*. Ed. by D.L. Stevens, E.L. Kaplan. Oxford, England: Oxford University Press, 2000, pp. 19–36.
  145. Stevens D.L., Bryant A.L. Streptolysin O modulates cytokine synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. In: *Streptococci and the Host*. Ed. by T. Horaud, A. Bouvet, R. Leclercq, H. De Montclos, M. Sicard. New York: Plenum Press, 1997, pp. 925–927.
  146. Stollerman G.H., Rytel M., Ortiz J. Accessory plasma factors involved in the bactericidal test for type-specific antibody to group A streptococci. II. Human plasma cofactors enhancing opsonization of encapsulated organisms. *J. Exp. Med.*, 1963, vol. 117, no. 1, pp. 1–17. doi: 10.1084/jem.117.1.1
  147. Su Y.F., Chuang W.J., Wang S.M., Chen W.Y., Chiang Ni C., Lin Y.S., Wu J.-J., Liu Ch. The deficient cleavage of M protein-bound IgG by IdeS: insight into the escape of *Streptococcus pyogenes* from antibody-mediated immunity. *Mol. Immunol.*, 2011, vol. 49, no. 1–2, pp. 134–142. doi: 10.1016/j.molimm.2011.08.002
  148. Sumbly P., Zhang S., Whitney A.R., Falugi F., Grandi G., Graviss E.A., Deleo F.R., Musser J.M. A chemokine-degrading extracellular protease made by group A *Streptococcus* alters pathogenesis by enhancing evasion of the innate immune response. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, no. 3, pp. 978–985. doi: 10.1128/IAI.01354-07
  149. 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. doi: 10.1126/science.1101245
  150. Sun H., Xu Y., Sitkiewicz I., Ma Y., Wang X., Yestrepesky B.D., Huang Y., Lapadatescu M.C., Larsen M.J., Larsen S.D., James M., Musser J.M., Ginsburg D. Inhibitor of streptokinase gene expression improves survival after group A streptococcus infection in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 9, pp. 3469–3474. doi: 10.1073/pnas.1201031109
  151. Svensson M.D., Scaramuzzino D.A., Sjöbring U., Olsén A., Frank C., Bessen D.E. Role for a secreted cysteine proteinase in the establishment of host tissue tropism by group A streptococci. *Mol. Microbiol.*, 2000, vol. 38, no. 2, pp. 242–253. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.02144.x
  152. Tamayo E., Montes M., García-Medina G., García-Arenzana J.M., Pérez-Trallero E. Spread of a highly mucoid *Streptococcus pyogenes* emm3/ST15 clone. *BMC Infect. Dis.*, 2010, 10: 233. doi: 10.1186/1471-2334-10-233
  153. Terao Y., Kamabata S., Kunitoma E., Murakami J., Nakagawa I., Hamada S. Fba, a novel fibronectin-binding protein from *Streptococcus pyogenes*, promotes bacterial entry into epithelial cells and fba gene is positively transcribed under the Mga regulator. *Mol. Microbiol.*, 2001, vol. 42, no. 1, pp. 75–86. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02579.x
  154. Thern A., Wastfelt M., Lindahl G. Expression of two different antiphagocytic M-proteins by *Streptococcus pyogenes* of the OF+ lineage. *J. Immunol.*, 1998, vol. 160, no. 2, pp. 860–869.
  155. Todd E.W., Lancefield R.C. Variants of hemolytic streptococci; their relation to type specific substance, virulence, and toxin. *J. Exp. Med.*, 1928, vol. 48, no. 6, pp. 51–76. doi: 10.1084/jem.48.6.751
  156. Trastoy B., Lomino J.V., Pierce B.G., Carter L.G., Günther S., Giddens J.P., Snyder G.A., Weiss T.M., Weng Z., Wang L.-X., Sundberget E.J. Crystal structure of *Streptococcus pyogenes* EndoS, an immunomodulatory endoglycosidase specific for human IgG antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, no. 18, pp. 6714–6719. doi: 10.1073/pnas.1322908111
  157. Turner C.E., Kurupati P., Jones M.D., Edwards R.J., Sriskandan S. Emerging role of the interleukin-8 cleaving enzyme SpyCEP in clinical *Streptococcus pyogenes* infection. *J. Infect. Dis.*, 2009, vol. 200, no. 4, pp. 555–563. doi: 10.1086/603541
  158. Veasy L.G., Tani L.Y., Daly J.A., Korgenski K., Miner L., Bale J., Kaplan E.L., Musser J.M., Hillet H.R. Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics*, 2004, vol. 113, no. 1, pp. e168–e172. doi: 10.1542/peds.113.3.e168
  159. Von Pawel-Rammingen U., Johansson B.P., Björck L. IdeS, a novel streptococcal cysteine proteinase with unique specificity for immunoglobulin G. *EMBO J.*, 2002, vol. 21, no. 7, pp. 1607–1615. doi: 10.1093/emboj/21.7.1607
  160. Walker M.J., Barnett T.C., McArthur J.D., Cole J.N., Gillen C.M., Henningham A., Sriprakash K.S., Sanderson-Smith M.L., Nizet V. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A streptococcus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, vol. 27, no. 2, pp. 264–301. doi: 10.1128/CMR.00101-13
  161. Walker M.J., McArthur J.D., McKay F., Ranson M. Is plasminogen deployed as a *Streptococcus pyogenes* virulence factor? *Trends Microbiol.*, 2005, vol. 13, no. 7, pp. 308–313. doi: 10.1016/j.tim.2005.05.006
  162. Wang X., Lin X., Loy J.A., Tang J., Zhang X.C. Crystal structure of the catalytic domain of human plasmin complexed with streptokinase. *Science*, 1998, vol. 281, no. 5383, pp. 1662–1665. doi: 10.1126/science.281.5383.1662
  163. Ward I.B. Teichoic and teichuronic acids: biosynthesis, assembly and location. *Microb. Rev.*, 1981, vol. 45, no. 2, pp. 211–243.
  164. Watson D.W. Host-parasite factors in group A streptococcal infections. Pyrogenic and other effects of immunologic distinct exotoxins related to scarlet fever toxins. *J. Exp. Med.*, 1960, vol. 111, no. 2, pp. 255–284. doi: 10.1084/jem.111.2.255
  165. Wessels M.R. Capsular polysaccharide of group A *Streptococcus*. In: *Gram-Positive Pathogens*. Ed. by Fischetti V.A. Washington USA: American Society for Microbiology, 2000, pp. 34–42.
  166. Wessels M.R. Cell wall and surface molecules: capsule. In: *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations*. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424>
  167. Wessels M.R., Moses A.E., Goldberg J.B., DiCesare T.J. Hyaluronoc acid capsule is a virulence factor for mucoid group A streptococci. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, no. 19, pp. 8317–8321. doi: 10.1073/pnas.88.19.8317

168. Wexler D.E., Chenoweth D.E., Cleary P.P. Mechanism of action of the group A streptococcal C5a inactivator. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, vol. 82, no. 23, pp. 8144–8148. doi: 10.1073/pnas.82.23.8144
169. 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. doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00316.x
170. Whitnack E., Beachey E.H. Antiopsonic activity of fibrinogen bound to M protein on the surface of group A streptococci. *J. Clin. Invest.*, 1982, vol. 69, no. 4, pp. 1042–1045. doi: 10.1172/jci110508
171. Wicken A.J., Knox K.W. Lipoteichoic acids a new class of bacterial antigen. *Science*, 1975, vol. 187, no. 4182, pp. 1161–1167. doi: 10.1126/science.46620
172. Wirawan E., Vanden Berghe T., Lippens S., Agostinis P., Vandenabeele P. Autophagy: for better or for worse. *Cell Res.*, 2012, vol. 22, no. 1, pp. 43–61. doi: 10.1038/cr.2011.152
173. Yoon J.Y., An D.R., Yoon H.J., Kim H.S., Lee S.J., Im H.N., Jang J.Y., Suh S.W. High-resolution crystal structure of Streptococcus pyogenes  $\gamma$ -NAD<sup>+</sup> glycohydrolase in complex with its endogenous inhibitor IFS reveals a highly water-rich interface. *J. Synchrotron Radiat.*, 2013, vol. 20, no. 6, pp. 962–967. doi: 10.1107/S0909049513020803
174. Yoshida J., Takamura S., Suzuki S. Cell growth inhibitory action of SAGP, an antitumor glycoprotein from Streptococcus pyogenes (Su strain). *Jpn J. Pharmacol.*, 1987, vol. 5, no. 2, pp. 143–147.
175. Yoshino M., Murayama S.Y., Sunaoshi K., Wajima T., Takahashi M., Masaki J., Kurokawa I., Ubukata K. Nonhemolytic Streptococcus pyogenes isolates that lack large regions of the sag operon mediating streptolysin S production. *J. Clin. Microbiol.*, 2010, vol. 48, no. 2, pp. 635–638. doi: 10.1128/JCM.01362-09
176. Yu C.E., Ferretti J.J. Frequency of the erythrogenic toxin B and C genes (speB and speC) among clinical isolates of group A streptococci. *Infect. Immun.*, 1991, vol. 59, no. 1, pp. 211–215. doi: 10.1128/IAI.59.1.211-215.1991
177. Zhang Y., Liang Z., Glington K., Ploplis V.A., Castellino F.J. Functional differences between Streptococcus pyogenes cluster 1 and cluster 2b streptokinases are determined by their beta-domains. *FEBS Lett.*, 2013, vol. 587, no. 9, pp. 1304–1309. doi: 10.1016/j.febslet.2013.02.033
178. Zhu H., Liu M., Sumbly P., Lei B. The secreted esterase of group a streptococcus is important for invasive skin infection and dissemination in mice. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 12, pp. 5225–5232. doi: 10.1128/IAI.00636-09
179. Zingaretti C., Falugi F., Nardi-Dei V., Pietrocola G., Mariani M., Liberatori S., Gallotta M., Tani Ch., Speziale P., Grandi G., Margarit I. Streptococcus pyogenes SpyCEP: a chemokine-inactivating protease with unique structural and biochemical features. *FASEB J.*, 2010, vol. 24, no. 8, pp. 2839–2848. doi: 10.1096/fj.09-145631

**Авторы:**

**Бурова Л.А.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;  
**Тотолян Артем А.**, академик РАН, д.м.н., главный научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

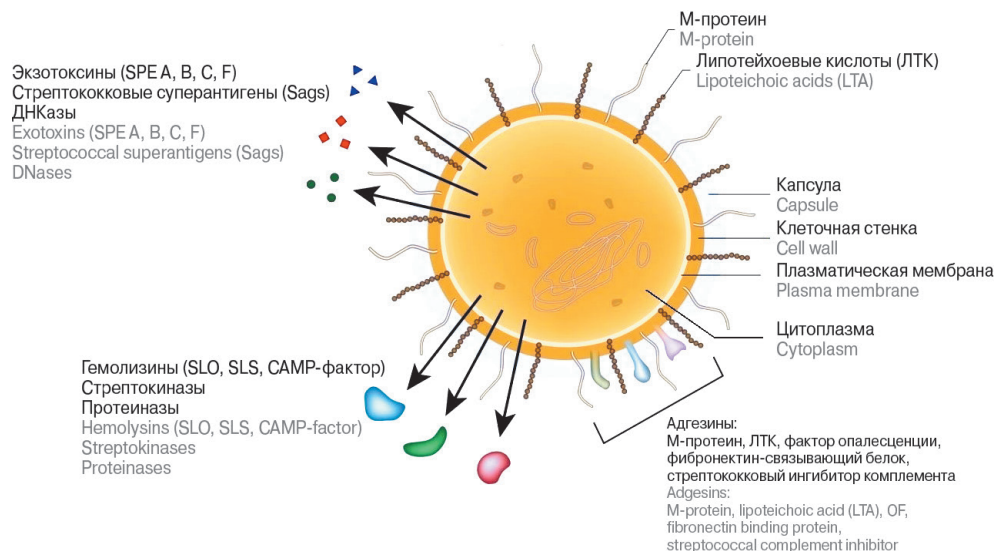
**Burova L.A.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Totolian Artem A.**, RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Head Researcher, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 16.04.2021  
Принята к печати 30.10.2021

Received 16.04.2021  
Accepted 30.10.2021

**Иллюстрации к статье «Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes*» (авторы: Л.А. Бурова, Артем А. Тотолян) (с. 9–26)**

Illustrations for the article “Major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*” (authors: Burova L.A., Totolian Artem A.) (pp. 9–26)

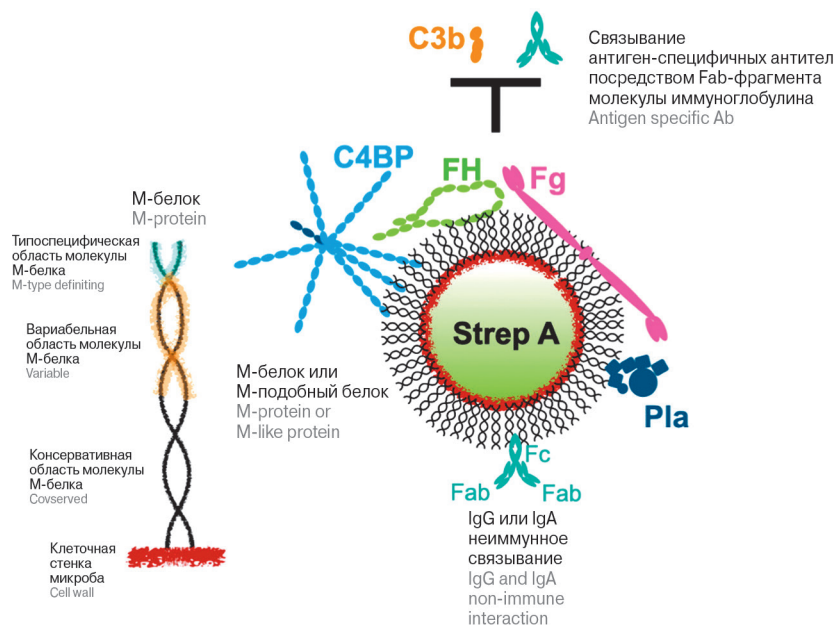


**Рисунок 1. Схема структуры клетки стрептококка и основных биологически активных продуктов, обеспечивающих адгезивные, токсигенные и инвазивные свойства *S. pyogenes***

Figure 1. Schematic diagram of the structure of streptococcal cell and the main biologically active products that provide the adhesive, toxigenic and invasive properties of *S. pyogenes*

**Примечание.** За основу взят рисунок из Alila Medical Media ([www.AlilaMedicalMedia.com](http://www.AlilaMedicalMedia.com)), перевод и редакция авторов обзора.

Note. Illustration based on a drawing from Alila Medical Media ([www.AlilaMedicalMedia.com](http://www.AlilaMedicalMedia.com))



**Рисунок 2. Способность М- и М-подобных белков *S. pyogenes* связывать белки плазмы крови человека**

Figure 2. Ability of M- and M-like proteins of *S. pyogenes* to bind human plasma proteins