

АУТОИММУННЫЙ СТРЕПТОКОККОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: ПРОБЛЕМА НЕФРИТОГЕННОСТИ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*



Л.А. Бурова, А.Н. Суворов, П.В. Пигаревский, **Артем А. Тотолян**

ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Острый постстрептококковый гломерулонефрит обычно возникает как осложнение после перенесенной стрептококковой инфекции в силу несвоевременной или неадекватной антибиотикотерапии. Этиология постстрептококкового гломерулонефрита изучена достаточно полно. И клиницисты, и микробиологи сегодня не отрицают главенствующую роль *Streptococcus pyogenes* (стрептококк серологической группы А, СГА). Обычно возникновение гломерулонефрита принято связывать с так называемой «нефритогенностью» СГА, о чем нередко судят по появлению и накоплению в крови больных антител к антигенам и экстрацеллюлярным продуктам стрептококковой клетки. Данная трактовка достаточно вольная и скорее всего свидетельствует о принадлежности штамма, а не о его нефритогенности. Многим продуктам СГА разные авторы отводили и до сих пор приписывают роль ведущего «нефритогенного» фактора. На роль нефритогена претендуют перекрестно-реагирующие антигены, стрептокиназа, цистеиновая протеиназа, эндострептозин — белок клеточной мембраны СГА, фермент глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа обладающий тропностью к плазмину. Вопрос требует тщательного анализа, поскольку перечисленные стрептококковые продукты встречаются в почечных биоптатах, как и антитела к ним в крови больных. Что касается самого понятия «нефритогенность», то на сегодня оно убедительно не привязано ни к одному конкретному продукту стрептококковой клетки. На протяжении многих лет многие предполагаемые стрептококковые нефритогенные антигены изучались без определенного подтверждения их связи с гломерулонефритом. Рассмотрению последних посвящен данный обзор на примере генеза острого гломерулонефрита и анализа ряда бактериальных продуктов в качестве пусковых звеньев процесса. Процесс может быть воспроизведен экспериментально на кроликах путем внутривенного введения убитой нагреванием культуры *Streptococcus pyogenes*. В наших опытах использовались штаммы М-типов 1, 4, 12, 15, 22. Они продуцировали М-протеины и обладали способностью связывать иммуноглобулин G человека и кролика за счет взаимодействия с Fc-частью молекулы IgG. В многочисленных сериях экспериментов получен ряд доказательств, непосредственно указывающих на роль IgGFc-рецепторных белков СГА в качестве нефритогенного фактора, инициирующего острое воспаление клубочкового аппарата почек. Работы последних лет, несмотря на условность схем моделирования, подтвердили роль стрептококковых Fc-связывающих белков в инициации гломерулонефрита при введении животным убитых IgGFc-позитивных СГА. Такой подход исключал из числа кандидатов в инициирующие факторы большую группу бактериальных внеклеточных агентов. В данном обзоре мы постарались подробнее остановиться на начальной стадии острого постстрептококкового гломерулонефрита, на природе его пусковых звеньев, рассчитывая пробудить

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., Суворов А.Н., Пигаревский П.В., Тотолян Артем А.
Аутоиммунный стрептококковый гломерулонефрит: проблема
нефритогенности *Streptococcus pyogenes* // Инфекция и иммунитет.
2023. Т. 13, № 3. С. 409–429. doi: 10.15789/2220-7619-ASG-8491

Citation:

Burova L.A., Suvorov A.N., Pigarevsky P.V., Totolian Artem A. Autoimmune
streptococcal glomerulonephritis: the *Streptococcus pyogenes*-related
nephritogenicity // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya
i immunitet, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 409–429. doi: 10.15789/2220-7619-
ASG-8491

интерес к данной проблеме с целью изучения механизмов неиммунного связывания иммуноглобулинов патогенными микроорганизмами в постинфекционной патологии. Нестандартный взгляд на патогенез постинфекционных осложнений СГА-инфекции может позволить, в отличие от иных подходов, по-новому подойти к их профилактике или лечению, что подчеркнет перспективность приведенных представлений.

Ключевые слова: *Streptococcus pyogenes*, постстрептококковый гломерулонефрит, факторы нефритогенности, стрептококковые Fcγ-связывающие белки.

AUTOIMMUNE STREPTOCOCCAL GLOMERULONEPHRITIS: THE *STREPTOCOCCUS PYOGENES*-RELATED NEPHRITOGENICITY

Burova L.A., Suvorov A.N., Pigarevsky P.V., Totolian Artem A.

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Acute post-streptococcal glomerulonephritis usually occurs as a complication after a streptococcal infection due to untimely or inadequate antibiotic therapy. The etiology of post-streptococcal glomerulonephritis has been studied rather comprehensively. Today, both clinicians and microbiologists do not deny the dominant role of *Streptococcus pyogenes* (streptococcus attributed to serological group A, GAS). Usually, emergence of acute post-streptococcal glomerulonephritis (APSGN) is associated with the so-called GAS-related “nephritogenicity” often judged by appearance and accumulation of antibodies to the antigens and extracellular products of streptococcal cells in patient blood. This interpretation is quite loose and most likely evidence about a link to the bacterial strain, rather than its nephritogenicity. Many studies refer and still attribute a leading role of “nephritogenic” factors to various streptococcal antigens and related biologically active products. Streptococcal nephritogenic factors include cross-reacting antigens, streptokinase, cysteine proteinase, endostreptosin — a GAS cell membrane protein as well as plasmin-tropic enzyme glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. Nephritogenicity of all such streptococcal products is suspected to result from the fact that they are found in renal biopsies like specific patient blood serum antibodies. Regarding a term of nephritogenicity, it has been evidenced that it cannot be attributed to any specific streptococcal cell product. This review attempted to analyze a number of bacterial products as starting factors triggering this process. APSGN can be reproduced experimentally in rabbits by intravenous administration of a heat-killed *Streptococcus pyogenes* culture. In our experiments, strains of serotypes 1, 4, 12, 15, 22 were used. They produced M-proteins and had the ability to bind human and rabbit immunoglobulin G by interacting with the Fc part of the IgG molecule. In numerous series of experiments, evidence was obtained regarding the initiating role of GAS IgGFC-receptor proteins in developing APSGN. Recent studies confirmed the role of streptococcal IgGFC-binding proteins in the initiation of glomerulonephritis after animals were inoculated with temperature-killed IgGFC-positive GAS. This approach excluded a large group of bacterial extracellular agents from the list of APSGN-initiating candidates. An unconventional view on the pathogenesis of GAS-infection-coupled complications may allow approaching their prevention or new treatment strategies.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, poststreptococcal glomerulonephritis, factors of nephritogenicity, streptococcal Fcγ-binding proteins.

Введение

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (acute poststreptococcal glomerulonephritis — APSGN) обычно возникает как осложнение после перенесенной острой стрептококковой инфекции при несвоевременной или неадекватной антибиотикотерапии, часто заканчивается хронизацией процесса, приводя к инвалидизации пациентов. Такие больные нередко нуждаются в заместительной терапии: гемодиализе и трансплантации. В мире ежегодно регистрируется 111 млн случаев стрептококковой пиодермии и 616 млн случаев фарингита стрептококковой этиологии [23]. APSGN регистрируется в пределах между 9,5 и 28,5 новых случаев на 100 000 индивидуумов в год [77]. Изучение патогенеза APSGN продолжается и в наши дни, что указывает на наличие в этом вопросе проблемных положений. Исследователи согласны

с тем, что APSGN следует трактовать как острое воспаление, имеющее иммунопатологическую природу. В пользу иммунопатологической природы говорит связь данного осложнения с изменением реактивности организма, на что, в частности, указывает бессимптомный промежуток времени между СГА-инфекцией и APSGN: при «глочной» инфекции — 1–3 недели, при «кожной» — 3–4 недели. Такой срок необходим организму для мобилизации механизмов приобретенного иммунитета: активации, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток и индукции синтеза антител.

Этиология постстрептококкового гломерулонефрита изучена достаточно полно. Клиницисты и микробиологи сегодня не отрицают главенствующую роль микроорганизмов из рода *Streptococcus*, в основном *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк серологической группы А, СГА). APSGN обычно возникает по-

сле перенесенной острой инфекции, вызванной стрептококками группы А определенного М-типа или *emm*-генотипа. Это стрептококки М-типов 1, 2, 4, 12 либо 47, 49, 55, 57 и 60; первые, как правило, паразитируют в верхних дыхательных путях и являются причиной инфекций в них, а вторые — на коже человека и вызывают пиодермию [75, 76]. Однако сегодня признано, что стрептококки группы А не обладают «монополией» на «нефритогенность». Исследования отдельных случаев и эпидемических вспышек показали, что гломерулонефрит может развиваться и после инфекций, вызываемых *Streptococcus zooepidemicus* [13, 15], *Streptococcus pneumoniae* [73], *Streptococcus constellatus* [12] и *Streptococcus anginosus* [54].

Обычно возникновение APSGN принято связывать с так называемой «нефритогенностью» СГА, о чем нередко судят по появлению и накоплению в крови больных антител к экстрацеллюлярным продуктам стрептококковой клетки, как, например, к стрептолизину-О, стрептокиназе, эритрогенному токсину В, гиалуронидазе, ДНКазе В, энолазе или к М-протеину. На самом деле данная трактовка достаточно вольная и скорее всего свидетельствует о принадлежности штамма, а не о его нефритогенности. Этот нюанс весьма важен в патогенезе APSGN. Он требует идентификации действительно нефритогенного начала или фактора СГА, то есть определяющего его агента.

Многим продуктам СГА разные авторы отводили и до сих пор приписывают роль ведущего «нефритогенного» фактора. Что касается самого понятия «нефритогенность», то на сегодня оно убедительно не привязано ни к одному конкретному продукту стрептококковой клетки. На протяжении многих лет предполагаемые стрептококковые нефритогенные антигены изучались без определенного подтверждения их связи с гломерулонефритом [75, 77].

Патогенез APSGN исследуется главным образом в опытах на животных. Но при его моделировании надо учитывать, что «нефритогенные» СГА в натуральных условиях являются патогенами исключительно для человека, в организме которого они имеют свои экологические ниши, не соответствующие модельным нишам лабораторного животного. Именно поэтому в эксперименте на кроликах, крысах и мышах модель всегда будет носить условный отпечаток, особенно при интерпретации данных. Вывод делается на основании сочетанного эффекта стрептококковых и почечных антигенов. Мы полагаем, что ведущую роль в этом тандеме трудно отдать какому-то одному из них, поскольку, как правило, не приводится характеристика использованного штамма СГА.

McIntosh R.M. с соавт. [56, 57, 58] первыми поставили вопрос о роли взаимодействия

СГА с иммуноглобулинами человека в генезе APSGN. Были выдвинуты представления о возможной роли анти-IgG-антител в этой патологии. Они показали, что нейраминидаза *Streptococcus pyogenes* вызывает десикализацию IgG и аутологичных анти-IgG-антител, и обнаружили их депозицию в почечной ткани кроликов, инфицированных СГА. Анализ показал, что анти-IgG- и анти-IgM-аутоантитела появлялись у большинства пациентов с APSGN в первую неделю заболевания. В связи с этим следует понять условия, при которых собственные IgG человека (или подопытного животного) могут приобрести свойство аутоантигена.

В генезе APSGN участвуют гуморальные и клеточные иммунологические механизмы. К первым относятся реакции антигенов со специфическими антителами, в результате которых образуются либо циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), либо локальные иммунные комплексы (ИК) непосредственно в тканях [7, 8, 10]. В последнем случае многое определяется катионным зарядом антигенов, их способностью проходить сквозь отрицательно заряженную базальную мембрану гломерулы, приводя к избытку того или иного антигена в виде почечных депозитов, которыми в значительной мере определяется выраженность патогенного эффекта. Клеточные реакции заключаются в мобилизации различных популяций лейкоцитов, в продукции ими многочисленных медиаторов иммунного воспаления.

С позиций иммунологии нет смысла противопоставлять понятия «иммунокомплексный» и «аутоиммунный», поскольку первое характеризует механизм процесса, а второе — причину [8, 11]. Условность этих понятий очевидна, ибо они оба одновременно являются иммунокомплексными и аутоиммунными с той лишь разницей, что в первом случае аутоантиген входит в состав ЦИК, а во втором — фиксирован в ткани. Само понятие «иммунокомплексный» условно, поскольку образование комплексов в качестве активного начала имеет место в обоих случаях, независимо от условий их формирования — в циркуляции или местное, в ткани. Кроме того, у больных аутоиммунным APSGN наблюдается преобладание ряда тканевых антигенов главного комплекса гистосовместимости, что указывает на наследственную предрасположенность в механизме данной патологии. С этим обстоятельством связывают чувствительность тканей к нефритогенным СГА и недостаточную активность макрофагов в элиминации ЦИК.

Считается, что в иммунокомплексном процессе в качестве стимулирующего агента могут выступать антигены и «паразита», и «хозяина», которые «перерабатываются» макрофага-

ми, что приводит к продукции специфических антител. Иммуные комплексы циркулируют в крови и лимфе, откладываясь в клубочках. Отложение ЦИК на базальных мембранах почечных клубочков зависит от размера ЦИК, избытка антигена в них и величины электрических зарядов мембран и ЦИК.

Пул нефритогенных антигенов СГА в комплексе с соответствующими антителами сам по себе не повреждает ткани, но активирует многокомпонентные биосистемы организма: системы комплемента, коагуляции крови и калликреин-кининовую систему. В процессе участвует несколько видов клеток крови: полиморфноядерные лейкоциты, моноциты и тромбоциты. Активация комплемента влечет за собой:

- высвобождение его вазоактивных пептидов (С3а, С5а), что ведет к расширению сосудов, повышению их проницаемости с выходом белков и клеток в очаг воспаления;
- высвобождение хемоаттрактантов, привлекающих в очаг нейтрофилы с выделением кислородных радикалов, гидролаз и протеаз (коллагеназа, эластаза);
- фиксацию иммуных комплексов на мембранах макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов через Fcγ-рецепторы с последующим выбросом пирогенов, гидролаз, биогенных аминов и цитокинов;
- активацию системы свертывания крови и кининообразования.

Депозиция ЦИК в стенках сосудов чревата васкулитами и частым поражением сосудов почек, кожи и суставов. Места отложения комплексов зависят от анатомических и гидродинамических особенностей тканей и органов — там, где плазма крови фильтруется через стенки мелких капилляров под высоким гидростатическим давлением (гломерулы почек, синовиальная ткань суставов). При избытке антител или недостатке системы комплемента формируются нерастворимые ИК, склонные к седиментации.

Мобилизация полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов ведет к их накоплению на базальной мембране гломерул. Их лизосомальные ферменты повреждают мембрану, образуя «энзиматическую перфорацию». Кроме того, лейкоциты выделяют медиаторные вещества, вызывающие воспаление в ткани, за которым следует повреждение гломерул. К ним относятся провоспалительные цитокины, простагландины и лейкотриены, стимулирующие пролиферацию клеток. Инfiltrация ткани лейкоцитами повреждает мембраны и вызывает перекисное окисление липидов в тканях.

Аутоиммунный APSGN непосредственно в клубочках развивается при нефрите, ассо-

циированном с HLA-антигенами DR2 (при прогрессирующем процессе) или DR3 (при мембранозном процессе). Развитие по данному типу отличается от вызываемого ЦИК лишь начальным звеном, в то время как остальные звенья имеют общие проявления. «Ловушками» для антител в этих случаях служат собственные антигены клубочка. В результате формирования комплексов образуются мезангиальные, субэпителиальные или субэндотелиальные депозиты IgG и C3-комплемента. При этом, мембраноатакующий комплекс комплемента C5—C9 деполимеризует белки базальной мембраны, усиливая локальную перфорацию. В результате повреждения активируется калликреин крови. Представляя собой группу сериновых протеаз, он участвует в воспалении и расщеплении белков с образованием кининов, которые увеличивают проницаемость мембраны капилляров и повышают протеинурию. Необходимым условием развития процесса является снижение функции пула Т-лимфоцитов, в норме обеспечивающих толерантность к собственным антигенам. На этом фоне синтез аутоантител к компонентам базальной мембраны ведет к ее дальнейшему разрушению [8, 11].

В генезе APSGN важную роль играют лимфоциты, действуя во многих эпизодах патологической цепочки, выделяя медиаторы и повреждающие агенты: свободные радикалы кислорода, провоспалительные цитокины, ферменты, факторы активации тромбоцитов, стимуляции роста и пролиферации клеток клубочков, в первую очередь подоцитов и клеток мезангия; усиливается склерозирование ткани и формируются условия для хронической почечной недостаточности. Дезинтеграция гломерул приводит к повреждению нефронов и синтезу «нефротоксических» аутоантител. Формируются иммуные комплексы типа аутоантиген—аутоантитело, что в итоге усугубляет первичное повреждение и вызывает образование все новых аутоантигенов, аутоантител и иммуных комплексов. Отложение фибрина способствует хронизации процесса. При небольших депозитах, они фагоцитируются и рассасываются в результате местной активации фибринолиза, что способствует излечению. Если же выпадение фибрина и тромбообразование усиливаются, то процесс заканчивается облитерацией капилляров клубочков. При обширных отложениях или ослаблении фибринолиза, воспаление в почках приобретает хроническое течение и завершается нарушением функции органа.

В данном обзоре мы постарались подробнее остановиться на начальной стадии APSGN, на факторах нефритогенности СГА и на современных доказательствах его патогенеза с целью пробуждения интереса к проблеме изучения

механизмов неиммунного связывания иммуноглобулинов патогенными микроорганизмами в постинфекционной патологии.

Антигены и биологически активные продукты *Streptococcus pyogenes*, претендующие на роль нефритогенных факторов

Многие продукты жизнедеятельности СГА изучались на предмет способности индуцировать поражение почек. На роль нефритогена, претендуют перекрестно-реагирующие антигены (ПР-антигены) [31, 32, 78, 79], стрептокиназа (Ska) [65, 66, 67]; цистеиновая протеиназа (SpeB) [16, 30, 53, 60], эндострептозин — белок клеточной мембраны СГА (SCM) [48, 49, 70, 84, 91], а также поверхностный белок СГА с ферментативными свойствами — глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа (GAPDH) в качестве антигена, взаимодействующий с антителами в крови лиц, переболевших APSGN [68, 69, 92]. Вопрос требует тщательного анализа, поскольку перечисленные стрептококковые продукты встречаются в почечных биоптатах, а антитела к ним — в крови больных.

Перекрестно-реагирующие антигены. При аутоиммунном процессе в почках роль пускового механизма длительное время приписывали М-белку нефритогенных СГА, некоторые участки которого обладают антигенным сходством с белками базальной мембраны почечного клубочка. Им отводилась роль так называемых «перекрестно-реагирующих антигенов» в реализации «молекулярной мимикрии» в генезе APSGN. Согласно этим представлениям, ПР-антигенами микроба и «хозяина» служат гомологичные либо похожие аминокислотные последовательности их белков [31, 43]. По этой версии антигенная «мимикрия» являлась основой аутоиммунного механизма повреждения органа.

Возможность участия ПР-антигенов в инициации данной патологии с теоретических позиций вполне допустима, поскольку эволюция могла отобрать и сохранить в белках млекопитающих гомологичные или схожие аминокислотные последовательности белков бактерий. У стрептококков групп А, С и G обнаружен ген, кодирующий белок, перекрестно-реагирующий с миозином и антигенами главного комплекса гистосовместимости человека за счет 19% гомологии и 62% сходства в рамках полипептида из 151 аминокислотного остатка [45]. Можно привести и другой пример: так антитела к коллагену базальной мембраны и к ламинину обнаруживали в сыворотках крови пациентов с постстрептококковым гломеру-

лонефритом [44]. Высокое структурное сходство М-белков СГА и тканевых белков хозяина, таких как миозин и тропомиозин, позволило ряду исследователей выдвинуть гипотезу о существовании перекрестно-реагирующих антител, направленных против перечисленных выше белков человека, в качестве возможной причины развития ревматической лихорадки и ревмокардита, связанных с инфекцией, вызываемой *Streptococcus pyogenes* [2, 31, 32, 78, 79]. Вопрос в другом — может ли «мимикрия» стать исходной причиной болезни? Если бы ПР-антигены инициировали повреждение ткани, то антимикробными сыворотками можно было бы моделировать патологию в органах. Однако такая возможность вряд ли может считаться доказанной.

Особняком стоят работы, в которых предпринимались попытки обнаружить ПР-антигены в клеточных мембранах стрептококковых клеток (SCM). Показана способность моноклональных анти-SCM антител перекрестно реагировать с тканевой базальной мембраной, например, мышинных легких [34]. При внутрибрюшинном введении мышам гибридом, продуцирующим анти-SCM-антитела, у некоторых особей выявляли пневмонию. Тяжесть процесса зависела от дозы антител (0,4–1,6 мг/мышь) и числа клеток гибридом — (10^6 – 10^7 /мышь). Считается, что эти данные указывают на существование ПР-антигенов между СГА и тканью легких у мышей, хотя пневмония в данном случае могла стать реакцией организма на чужеродный IgG-гибридомы. К сожалению, авторы прошли мимо сведений о перекрестных реакциях между базальными мембранами легких и почек. Наличие ПР-антигенов между ними обнаруживалось с помощью моноклональных анти-SCM антител [48, 49]. У пациентов с APSGN в 71,4% случаев выявляли анти-SCM антитела, реагирующие с продуктами химического (лаурил-сульфатом) «перевара» SCM, но не с растворимой в коллагеназе мембраны гломерул; перекрестные реакции между ними отсутствовали [70]. Согласно клиническим данным высокий уровень анти-SCM антител встречается у пациентов с APSGN, но не у лиц с неосложненной СГА-инфекцией [91]. Однако их место в инициации APSGN требует строгих доказательств. Одновременное присутствие анти-SCM- и анти-GBM-антител указывает на вовлеченность обеих структур в процесс, но еще не говорит в пользу пусковой роли этих ПР-антигенов в APSGN.

Представления об аутоиммунных механизмах APSGN, связанных с ПР-антигенами, на наш взгляд, требуют уточнений в связи с феноменом неиммунного взаимодействия патогенных СГА с иммуноглобулинами G и A [27,

47, 51, 52, 61], поставившим под сомнение роль ПР-антигенов в инициации патологического процесса в почечной ткани. Так была показана способность «нефритогенных» СГА неиммунно связывать как нормальный IgG, так и антитела любой специфичности посредством так называемых IgGFc-связывающих рецепторов (Fcγ) *Streptococcus pyogenes*. Именно эта активность М-белков у IgGFc-позитивных СГА, а не присутствие ПР-антигенов, позволяет «истощать» любые иммунные сыворотки [26]. Интересно оценить динамику исследований о роли ПР-антигенов в патогенезе аутоиммунных заболеваний за последние 20 лет, которые существенно изменили отношение исследователей к данной проблеме: если еще в 2000 г. в своем обзоре М. Cunningham писала о ПР-антигенах как о ведущих факторах развития постстрептококковых аутоиммунных заболеваний и очень осторожно оценила наши первые публикации о роли стрептококковых Fc-связывающих белков в этой патологии [32], то в 2021 г. в опубликованных обзорах J.O. Mills и P. Gosh и В. Rodriguez-Iturbe [59, 75] уже нет ни слова о роли ПР-антигенов в патогенезе постстрептококкового гломерулонефрита, а обсуждается совсем другой механизм его развития, кстати, с цитированием наших данных, и основное внимание уделяется стрептококковым IgG-связывающим белкам в инициации гломерулонефрита. И только группа ученых из Австралии [78, 79] в статьях по ревматическим поражениям сердечной ткани обсуждают ПР-антигены в качестве возможных патогенетических факторов, способных индуцировать данную патологию.

Стрептокиназа (Ska). Этот экскретируемый продукт СГА способен активировать плазминоген крови в сериновую протеиназу — плазмин — в дополнение к плазмину, экспрессируемому эндотелием капилляров клубочка. По мнению авторов [66, 67], он является иницирующим звеном в генезе гломерулонефрита. Было показано, что введение СГА, экспрессирующего стрептокиназу генотипа *skA1* или *skA2* [42, 55, 65, 87], мышам линии BALB/c в подкожно имплантированные камеры сопровождается морфологическими изменениями в почках, лейкоцитарной инфильтрацией ткани гломерул, пролиферацией клеток мезангия и депозицией С3 компонента комплемента и IgG на базальной мембране клубочков. У части животных обнаружены антитела к стрептокиназе, а также ее депозиция на базальной мембране [65]. Следует, однако, отметить, что во избежание ошибок в трактовке экспериментов по моделированию APSGN, постулат о ведущей роли стрептокиназы в его генезе следует обязательно сопровождать доказательством ее способности активи-

ровать плазминоген экспериментального животного в плазмин. Выбор мышей в качестве модели не является оптимальным, поскольку стрептокиназа не преобразует плазминоген мыши в плазмин; ее активность проявлялась только в отношении плазминогена человека. Выделенная из нефритогенных СГА типов M1, M22 и M12 стрептокиназа А, как и стрептокиназа С (коммерческий препарат «Streptase»), преобразовывали в плазмин плазминоген человека, несколько слабее — кролика, но не мыши [3]. В наших экспериментах на кроликах с введением в имплантированные подкожно тканевые камеры живых стрептококков не удалось выявить роль стрептокиназы в индукции экспериментального гломерулонефрита [3]. Исходя из полученных данных, трудно объяснить, каким образом стрептокиназа может участвовать в генезе экспериментального гломерулонефрита, моделируемого на кроликах и, тем более, на мышах. Кроме того, СГА не связывают мышинный IgG, в отличие от кроличьего. Поэтому при моделировании APSGN, на наш взгляд, предпочтительнее использовать кроликов, а не мышей [3, 8].

Цистеиновая протеиназа. Эритрогенный экзотоксин В (SpeB) или внеклеточная цистеиновая протеиназа является еще одним фактором, претендующим на «титул» нефритогена. Было установлено, что цистеиновая протеиназа, как катионный белок, проходит через базальную мембрану клубочков и формирует иммунные комплексы *in situ*. В сыворотке реконвалесцентов обнаруживаются в высоком титре антитела к SpeB. Основными аргументами об участии цистеиновой протеиназы в генезе APSGN служат уровень анти-SpeB антител и обнаружение SpeB-антигена в биоптатах почки [30, 53]. Титры антител к нему у больных APSGN превосходили таковые у больных иной СГА-патологией, а сам токсин обнаруживался в 80% биоптатах при APSGN и лишь в 16% — в других случаях. Надо отметить, что при иммунизации мышей SpeB, он обнаруживался в гломерулах на фоне воспаления. Авторы считают SpeB продуктом нефрит-ассоциированных штаммов, между тем как в реальности его продуцируют 90% СГА, а ген *speB* присутствует у 100% СГА. Однако у *Streptococcus zooepidemicus* штамма MGCS10565, вызвавшего крупную эпидемию гломерулонефрита в Бразилии [13], в геноме отсутствовал ген экзотоксина В, что исключает иницирующую роль данного продукта в развитии APSGN. По мнению авторов исследования, сравнительный анализ генома микроорганизма указывает на необходимость критической оценки молекулярных механизмов патогенеза APSGN [13]. Поэтому, если эритрогенный токсин В и играет роль в развитии

APSGN, то, во-первых, явно неиницирующую, а во-вторых, не может быть его причиной во всех случаях.

Как преобладающий секретируемый продукт *Streptococcus pyogenes* SpeB влияет на многие проявления врожденного и адаптивного иммунитета, вызывая деградацию внеклеточного матрикса гломерул, иммуноглобулинов и комплемента, модифицирует активность цитокинов, хемокинов и других белков «хозяина» [41, 63]. Высокий уровень экспрессии данного белка в организме затрудняет изучение его реального вклада в патологию почек.

Этот список патогенетически активных продуктов СГА может быть продолжен. Общим для них является наличие специфических антител и иммунных комплексов в гломерулах. Необходимо подчеркнуть, что большинство суждений о роли тех или иных продуктов в генезе APSGN сделаны на стадии иммунного воспаления или при изучении клинических материалов от больных с развитой картиной патологии, что затрудняет идентификацию действительного нефритогена, запускающего APSGN.

Стрептококковая глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH). Этот СГА фермент был идентифицирован V. Pancholi и V.A. Fischetti [72]. Позднее данный белок японскими исследователями был рассмотрен в качестве антигена, взаимодействующего с антителами в крови лиц, переболевших APSGN [68, 69]. Гены, кодирующие GAPDH, выделены из СГА от больных APSGN, и имеют 99,8% гомологию между собой. GAPDH обнаруживали в почечных биоптатах больных с APSGN, но на сроках, не совпадающих с выявлением депозиции С3-комплемента и IgG в почечной ткани. Антитела чаще выявляли у больных гломерулонефритом, чем у лиц с СГА-инфекцией. Проникнув в гломерулы на ранних стадиях, этот антиген проявляет тропность к плазмину — энзиму, продуцируемому эндотелием капилляров. Их комплекс считают инициирующим APSGN, а сам GAPDH был назван рецептором плазмينا, ассоциированным с нефритом (NAP1g). Считается, что комплекс плазмينا с NAP1g играет значительную роль в развитии APSGN. Уровни антител против NAP1g обнаружены в 92% сывороток выздоравливающих пациентов с APSGN и в 60% случаев неосложненных стрептококковых инфекций в Японии. NAP1g присутствует в ранних биоптатах, полученных от больных с APSGN. В этих случаях рекомендуется терапевтический аферез NAP1g для его удаления, что блокирует процесс в почках в доклинической стадии. На наш взгляд, это не указывает на его инициирующую активность, а скорее свидетельствует об активном его участии в протеолизе белков почечных гломерул. При этом уровень

антител скорее говорит о величине антигенного стимула, а не об участии NAP1g в патогенезе. При анализе роли антител к NAP1g надо иметь в виду, что уровень антител нарастает в течение года, между тем как APSGN развивается в первые недели после перенесенной СГА-инфекции.

Oda T. с соавт. [68], отстаивающие роль плазминового рецептора в качестве нефритогенного фактора, описали его присутствие в гломерулах с другим кандидатом в нефритогенный агент — цистеиновой протеиназой (SpeB), находили ее в нейтрофилах, эндотелии, мезангиальных клетках и, отчасти, в макрофагах. Никаких данных о связи этих находок со стадией APSGN, с воспалением или серологическими показателями авторы не приводят, что не позволяет судить об инициирующей роли данного фактора в развитии APSGN. Плазмин — сериновая протеаза широкого спектра действия — обладает способностью разрушать мезангиальную ткань в почках. В здоровом организме плазмин постоянно образуется под действием урокиназы, не причиняя вреда ткани почек, и NAP1g присутствует у большинства людей. Эти данные свидетельствуют о наличии множества антигенов с нефритогенной активностью или неизвестной причине APSGN. Не все антигены или антитела, обнаруженные в почечных клубочках, могут приводить к патологическим изменениям в органе, особенно в его начале. За результатом высокотехнологичных поисков порой могут скрываться методологические недочеты, что и приводит к обилию и пестроте взглядов на одни и те же процессы [8, 16].

Стрептококковые иммуноглобулин G-связывающие белки (IgGFc-связывающие белки или Fcγ-белки). Способность микробов связывать Fc-фрагмент молекулы IgG человека и ряда млекопитающих была первоначально описана у *Staphylococcus aureus* — рецептором служил протеин А [36]. Представления об аутоиммунных механизмах APSGN, на наш взгляд, требуют уточнений в связи с феноменом неиммунного взаимодействия патогенных СГА с IgG и IgA человека, впервые описанным учеными Лундского Университета (г. Лунд, Швеция) [27, 47, 52, 61]. Ими была показана способность «нефритогенных» СГА неиммунно связывать как нормальный IgG, так и антитела любой специфичности, посредством так называемых стрептококковых IgG Fc-связывающих белков-рецепторов. Именно эта активность M-белков у IgGFc-позитивных СГА, а не присутствие ПР-антигенов, позволяет «истощать» любые иммунные сыворотки. Белки *S. pyogenes*, связывающие все четыре подкласса IgG человека относятся к II типу IgGFc-рецепторов [61]. Описаны также стрептококковые Fcγ-рецепторные белки для ЦИК [2, 6, 17] и агрегированного IgG [25, 80].

Streptococcus pyogenes условно подразделяют на «глочные» и «кожные», «ревмато-генные» и «нефритогенные» М-серотипы. Глочные инфекции чаще осложняются поражением сердца, а кожные — почек. Нами была показана следующая частота выделения IgGFc-позитивных СГА из разных источников: от больных APSGN — в 78%; от больных с хронической инфекцией — в 92,5%; и от контактных и условно здоровых — в 40% случаев [8].

Недавно описан любопытный феномен, важный для понимания системы паразит-хозяин: характер взаимодействия СГА с антителами определялся местом колонизации бактерий и концентрацией антител. В крови это взаимодействие происходило, преимущественно, по схеме «антиген-антитело» (посредством Fab-фрагментов антител), а в носоглотке (лимфоузлы), где концентрация IgG ниже, связь формировалась по типу неиммунной Fc-рецепции [64]. В последнем случае микроорганизм был защищен от фагоцитов, между тем как в условиях циркуляции он подвержен опсонизации и фагоцитированию. В сочетании с недостаточной терапией в глотке возникают условия, способствующие размножению и долговременному пребыванию стрептококков, а Fc-рецепторы бактерий становятся фактором выживаемости СГА, что может повлиять на исход инфекции.

Иммунитет к *S. pyogenes* типоспецифичен. Он определяется М-белками (Emm, Mgr и Enn). Их гены образуют Mga-регулон [1, 39, 40, 89] и входят в него в различных сочетаниях, где emm-ген является постоянным компонентом и основой генотипирования СГА [1, 33]. Молекулы М-белков состоят из гипервариабельной (определяет типовую специфичность), вариабельной и консервативной областей [59]. Особенности структуры белка «диктуют» спектр взаимодействия различных М-типов СГА с белками крови млекопитающих (фибронектин, альбумин, фактор Н комплемента, фибриноген, фибрин), а также с иммуноглобулинами G (Fc-рецепция) [2, 59]. Описаны три М-белка, различающиеся по Fc-связыванию IgG и IgA: белок Emm связывает все подклассы обоих иммуноглобулинов; белок Mgr связывает IgG1, IgG2 и IgG4 [59]; белок Agr связывает преимущественно IgA обоих подклассов и в меньшей степени IgG3. Связь белка Agr с IgA и с IgG3 осуществляется разными его сайтами [51]. Известно, что молекулы IgG взаимодействуют с М-белками в области доменов C2-C3 тяжелой цепи за счет за счет His435, Tyr436, His433 и His310 аминокислотных остатков в этой части IgG [81].

Если допустить, что именно IgGFc-связывающие белки служат фактором, инициирующим поражение гломерул, то напраши-

вается следующая схема последовательности событий: введенные подопытному животному в кровь бактерии «извлекают» из нее массу молекул IgG (по современным представлениям до 400 молекул на КФЕ бактерии); этот переход из жидкой фазы в связанное состояние трансформирует IgG в аутоантиген; в ответ происходит продукция анти-IgG-аутоантител к IgG животного с формированием ЦИК, которые вызывают начальное поражение ткани почек. По-видимому, взаимодействие IgGFc-позитивных СГА с организмом не проходит бесследно для партнеров. «Одеваясь» в белки «хозяина», стрептококки мимикрируют под него, мешая разделению «чужого» и «своего»; преодолев факторы врожденной защиты, они формируют новую угрозу в виде агрессивных иммунных комплексов. С этих позиций нефритогенность определяется как способность IgGFc-позитивных СГА индуцировать формирование ЦИК из двух молекул IgG, а фактором нефритогенности служит IgGFc-связывающий белок бактерий. Исследования R.M. McIntosh с сотрудниками говорят именно в пользу такой трактовки патогенеза начального поражения ткани гломерул [56, 57, 58]. Почти 50 лет назад ими впервые был поднят вопрос о роли взаимодействия иммуноглобулинов человека и продуктов СГА в патогенезе APSGN [56]. В нем говорилось о возможной роли анти-IgG-антител в этой патологии. Их синтез в организме связывали с действием на IgG фермента нейраминидазы штамма СГА, выделенного от больного гломерулонефритом. Однако в культуральной жидкости, свободной от клеток, фермент не обнаруживался. Несмотря на это, APSGN продолжали рассматривать как эффект от антигенного преобразования IgG нейраминидазой и последующего синтеза анти-IgG-антител. На наш взгляд, большего внимания заслуживает другой механизм иммунокомплексного поражения почек, который до конца XX в. находился вне внимания исследователей. В нем речь идет об особых условиях формирования и накопления в организме анти-IgG-антител. Их обнаружение может быть связано с антигенной модификацией нормальных IgG крови и лимфы и последующим образованием иммунных комплексов IgG-анти-IgG, обнаруживаемых более чем в 90–95% случаев APSGN. Поэтому вернемся к условиям, при которых собственные IgG могут стать аутоантигенами.

Хорошо известно, что СГА с выраженным синтезом М-белка активно связывают IgG. Это позволяет составить сценарий формирования анти-IgG-антител и их роли в APSGN. Выше мы касались этого вопроса, говоря о крупном фокусе IgG молекул в области глочного кольца

лимфоидной ткани, участвующей в иммунном ответе организма. Совместная локализация в едином фокусе бактерий с Fcγ-рецепторами и IgG обеспечивает их взаимодействие. В условиях инфекции связанный IgG подвергается «атаке» энзимами СГА — IgG-деградирующим ферментом (IdeS), эндогликозидазой (EndoS) и экзотоксином В (SPEB), расщепляющими γ-цепь нативного IgG в шарнирной области молекулы [90]. Данная область отличается от сайта расщепления папаином [28, 29]. При этом образуются фрагменты IgG, которые создадут мощный аутоантигенный стимул для продукции аутоантител к «обломкам» IgG. Этот процесс может вызвать накопление антител и формирование ЦИК по типу IgG–анти-IgG. Этот процесс должен быть циклическим, поскольку «освободившиеся» от связанного IgG стрептококковые Fc-рецепторные белки будут «захватывать» все новые и новые молекулы IgG, и события будут повторяться до тех пор, пока лечение не прервет этот цикл. Предполагаемый цикл событий обычно приводит к активации системы комплемента и воспалению. За первичным поражением ткани гломерул следуют энзиматические реакции, вызывающие дегенерацию ее структур и образование аутоантигенов. Начавшись как иммунокомплексный, процесс постепенно становится аутоиммунным.

Ведущие положения выдвигаемой нами гипотезы [8, 9, 10] состоят в следующем:

- высоковирулентные М-положительные СГА связывают молекулы нативного IgG за счет взаимодействия с Fcγ-белками бактерий; это неиммунное взаимодействие сопровождается образованием IgG-аутоантигенов;
- в результате антигенной трансформации в фокусе инфекции происходит накопление повышенных концентраций не только IgG-аутоантигена, но и продукция анти-IgG-аутоантител, специфически реагирующих с собственным IgG, а также антител к так называемым нефритогенным антигенам СГА;
- в крови образуются ЦИК по типу: IgG–анти-IgG, стрептококковые антигены–анти-СГА-антитела, которые обычно «выводятся» через почечный барьер посредством депозиции в тканевых структурах гломерул, привлекающей С3 компонент комплемента;
- отложения ЦИК и С3 компонента комплемента вызывают продукцию провоспалительных цитокинов и инфильтрацию тканей лейкоцитами (лимфоциты/макрофаги), что в итоге приводит к формированию очагового иммунного воспаления с последующей дегенерацией и деструкцией почечной ткани; процесс завершается гломерулонефритом с некоторой вариабельностью в морфологических проявлениях.

Схема развития постстрептококкового гломерулонефрита, согласно положениям данной гипотезы, представлена на рис. 1.

Экспериментальные доказательства нефритогенности IgGFc-связывающих белков *Streptococcus pyogenes* в патогенезе постстрептококкового гломерулонефрита

Эксперименты на кроликах подтвердили развитие патологии по изложенной схеме и показали, что за иммунным воспалением в ткани почек происходят дегенеративные, атрофические и фиброзные процессы, завершающиеся мембранозно-пролиферативным, а также фибропластическим поражением гломерул, сходными с APSGN у человека.

На кроликах были испытаны СГА разных М-серотипов или *emm*-генотипов (1, 4, 12, 15 и 22). При этом получен ряд доказательств в пользу этих представлений. Экспериментальный гломерулонефрит вызывали исключительно IgGFc-положительные (но не IgGFc-негативные) штаммы СГА, обладающие IgGFcR-белками II типа; штаммы СГГ, обладающие G-белком (IgGFc-белок III типа), вызывали APSGN в редких случаях; а штамм *Staphylococcus aureus* с A белком (IgGFc-связывающий белок I типа) не обладал нефритогенностью. Эти данные совпадают с клиническим материалом, согласно которому инфекция, в основном СГА и крайне редко СГГ, может осложняться APSGN (табл. 1) [21].

В крови подопытных животных обнаруживали анти-IgG-антитела в титрах 1:80–1:640, в зависимости от срока забора проб и индивидуальных особенностей кроликов. В гломерулах наблюдали отложения IgG и С3 компонента комплемента. Их депозиция сопровождалась продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNFα и IL-6) и инфильтрацией тканей лимфоцитами/макрофагами (рис. 2), что в итоге приводило к формированию локального иммунного воспаления с последующей дегенерацией и деструкцией ткани: неравномерному утолщению мембран, пролиферации клеток мезангия, их проникновению между мембраной и разрушенным эндотелием. В капиллярах встречались разрушенные клетки крови. Происходили: гипертрофия и гибель подоцитов; склерозирование и атрофия капилляров гломерул, что указывало на развитие картины мембранозно-пролиферативного процесса (рис. 3). В контрольных опытах со штаммами СГГ148 и Cowan I встречались лишь минорные изменения без деструкции гломерул, что подтверждает ведущую роль IgGFc-белков СГА

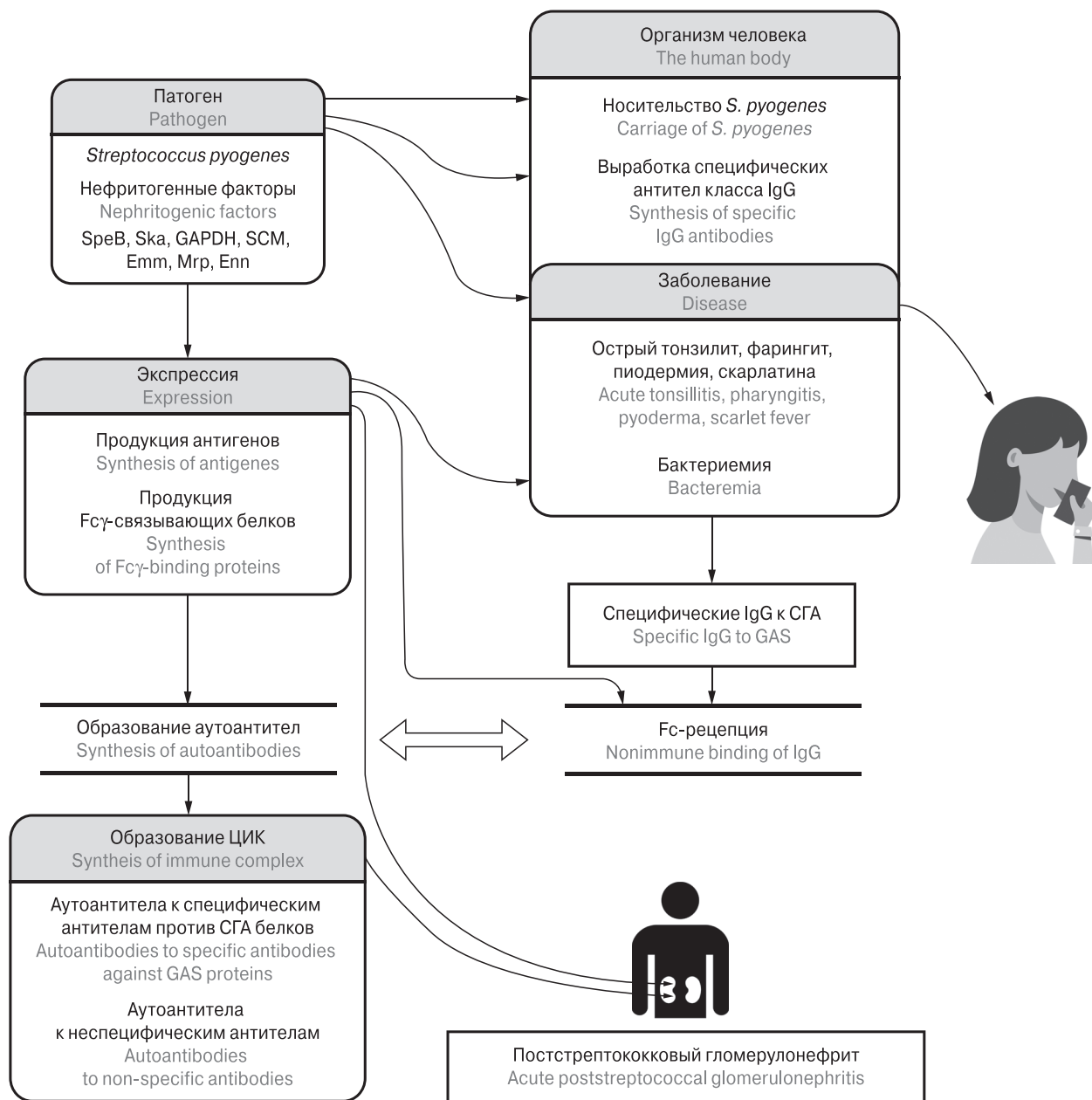


Рисунок 1. Схема развития постстрептококкового гломерулонефрита

Figure 1. A scheme of APSGN development

Таблица 1. Обобщенные данные экспериментов о связи между типами FcR-рецепторных белков и способности соответствующих видов бактерий вызывать гломерулонефрит

Table 1. Summarized experimental data on a relation between types of FcR-receptor proteins and a potential of relevant bacterial species to cause glomerulonephritis

Вид бактерий Bacterial species	М-тип СГА или штамм GAS M-type or strain	Тип IgGFcR-белка Type of IgGFc-binding protein	Число кроликов с гломерулонефритом/ число использованных кроликов Number of rabbits with glomerulonephritis/ total number of rabbits
Streptococcus pyogenes	M1	II	13/16 (81%)
	M4		2/2 (100%)
	M12		17/21(81%)
	M15		7/8 (87%)
	M22		17/19 (82%)
Streptococcus dysgalactie	G148	III	2/20 (10%)
Staphylococcus aureus	Cowan I	I	0/19

в инициации APSGN. Все последующие эксперименты подтверждали эти результаты [4, 5, 6, 10]. В следующих опытах изучали нефритогенную активность СГА типа M22 (AL168), имеющего два Fcγ-белка (Mgp и Emm), а также его мутанты, дефицитные по обоим или по одному M-белку (табл. 2) [9, 10, 20].

Результаты опытов вновь указывали на связь Fcγ-белков СГА с механизмом инициации APSGN и соответствовали картине мембранно-пролиферативного гломерулонефрита. Обнаруживались депозиты C3-комплемента, IgG и продукция провоспалительных цитокинов TNFα и IL-6. В отдельных случаях процесс охватывал и область проксимальных канальцев.

Близкие по характеру изменения выявлены при изучении нефритогенности штаммов типа M12 (табл. 3) [6, 10].

Указанные в табл. 3 клинические штаммы были произвольно выбраны из 21 штамма, выделенных от больных APSGN, и различались по Fc-связыванию иммунных комплексов. Позитивный по этому признаку штамм 257 индуцировал анти-IgG-антитела против IgG человека, за которыми следовали описанные выше изменения [6]. Штамм 305 не связывал иммунные комплексы и не обладал нефритогенностью.

Значимые данные в пользу обсуждаемого вопроса получены при изучении активности очищенных M (или IgGFc-связывающих) белков.

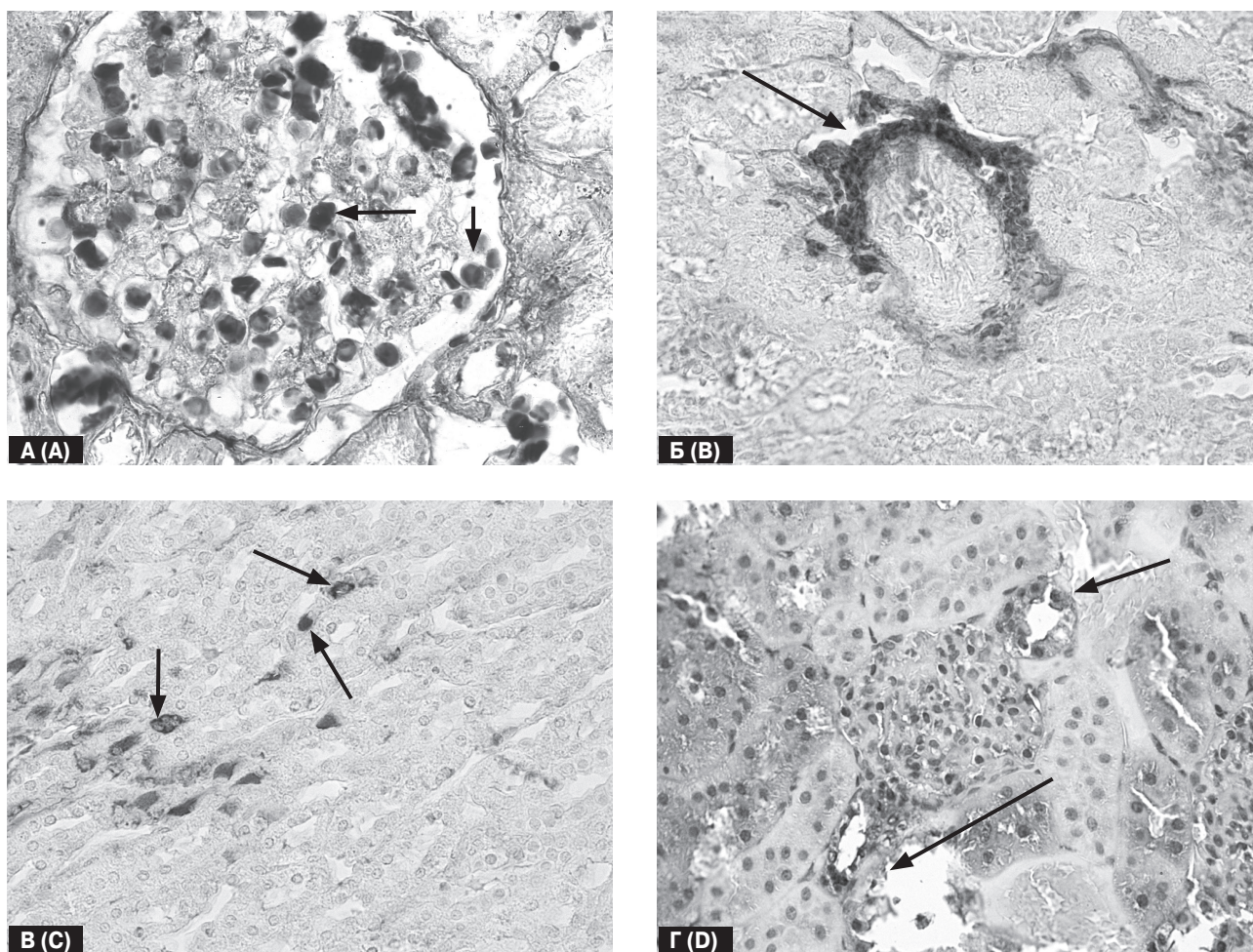


Рисунок 2. Иммуноморфологические изменения в корковом и мозговом слоях почки кролика, индуцированные *Streptococcus pyogenes* типа M1

Figure 2. *Streptococcus pyogenes* type M1-induced immunomorphological changes in cortical and medullary layers of the rabbit kidneys

Примечание. А — экспрессия TNFα в мезангиальной ткани (стрелки); Б — отложение IgG в мембране проксимального канальца (стрелка); В — депозиты C3 компонента комплемента в клетках дистальных канальцев (стрелки); Г — отек и утолщение мембран проксимальных канальцев, десквамация эпителия по периферии сдавленных клубочков. А–В: иммуногистохимическая окраска, ×750; Г — окраска гематоксилин-эозином, ×500.

Note. A — glomerular mesangial cells TNFα expression (arrows); B — IgG deposition in the proximal tubule wall (arrow); C — C3 component of complement deposited in the distal tubules cells (arrows); D — atrophy of the renal glomerular tissues, the abundance of red blood cells in the cavity; A–C: immunohistochemical staining, ×750; D — stained with hematoxylin-eosin, ×550.

Они оказались способны связывать нативный IgG человека, индуцировать продукцию анти-IgG-антител против IgG человека, и вызывать иммунное воспаление ткани с последующим развитием APSGN в эксперименте [18]. Белковые препараты были выделены из СГА типа M22 и его мутантов, лишенных либо Emm, либо Mrp Fcγ-белков. Бактерии разрушали ультразвуком, дезинтеграта очищали хроматографически на колонках IgG-Sepharose 6 FF. Их вводили животным дважды внутривенно с интервалом в 3 недели (по 0,35 мг в 0,2 мл неполного адьюванта Фрейнда; еще через

2 недели инъекцию повторяли, но без адьюванта. Результат приведен в табл. 4 и на рис. 4. Они указывают на то, что нефритогенность присуща IgGFc-связывающим белкам СГА, но не коммерческим IgGFc-белкам иного бактериального происхождения (протеины А и G) [18].

В следующих экспериментах нам удалось показать, что развитие экспериментального гломерулонефрита у кроликов можно подавить либо ослабить с помощью Fc-фрагментов IgG человека или кролика, но не Fab-фрагментов (табл. 5) [4, 18, 19].

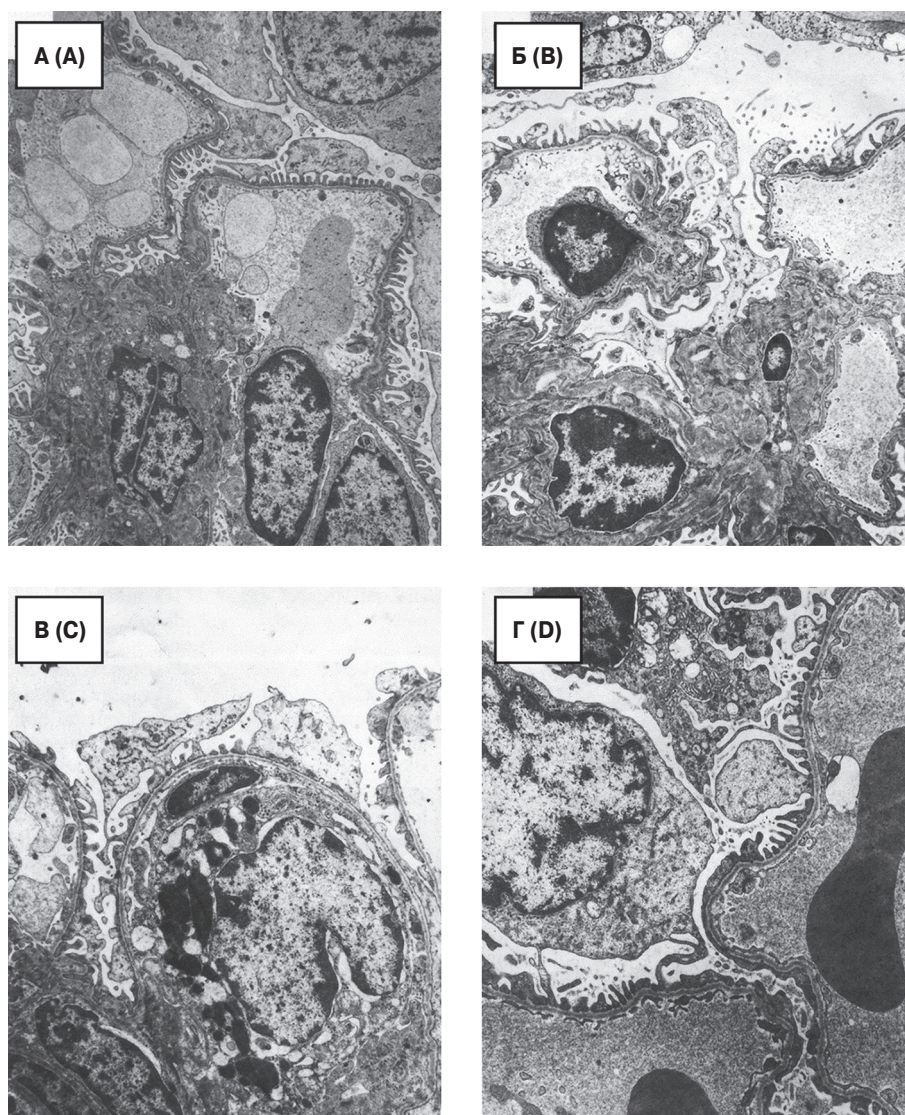


Рисунок 3. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит у кролика после испытания FcR-позитивного штамма типа M1

Figure 3. IgGFc-positive GAS strain type M1 inoculation elicits rabbit membranous-proliferative glomerulonephritis

Примечание. А — утолщение базальной мембраны и интерпозиция клеток мезангия, ×8000; Б — фузия подоцита и мембраны, дезинтеграция эндотелия, ×8500; В — интерпозиция мезангия и дегрануляция базофилов в капиллярах, ×8000; Г — гипертрофия и дезинтеграция подоцитов, эндотелия, обломки клеток в сосудах, ×13 500.

Note. А — thickening of the basement membrane and interposition of mesangium cells, ×8000; Б — fusion of podocyte and membrane, disintegration of endothelium, ×8500; В — interposition of mesangium and intra-capillary basophil degranulation, ×8000; D — hypertrophy and disintegration of podocytes, endothelium, fragments of intra-vascular cells, ×13 500.

Теоретически допустимыми являются два пути подавления процесса в почечной ткани, а именно:

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

б) Fc-фрагменты IgG блокируют тканевые Fcγ-рецепторы, препятствуя развитию им-

мунного воспаления и экспрессии медиаторов воспаления.

О способности Fc-фрагмента IgG подавлять развитие экспериментального гломерулонефрита у крыс первыми сообщили испанские исследователи [37]. Данная работа имела несомненную практическую направленность. В этом плане приведенные выше эксперименты важны

Таблица 2. Патологические сдвиги в почечной ткани кроликов, вызываемые исходным штаммом СГА типа M22 (AL168) и его мутантами

Table 2. Pathological changes in rabbits caused by parenteral and mutant GAS M22 type strains

Штамм M22 и его мутанты* Parenteral and mutant* M22 strains	Связывание IgG (%) IgG binding (%)	Число кроликов с гломерулонефритом/ число использованных кроликов Number of rabbits with glomerulonephritis/ total number of rabbits	Титры антител к IgG человека после введения культур на сроках Anti-human IgG antibody titers after GAS inoculation	
			6 недель 6 weeks	8 недель 8 weeks
<i>mrp+emm+</i>	34,0	4/4	1:160	1:160–1:320
<i>mrp–emm–</i>	3,0	0/4	> 1:10	> 1:10
<i>mrp+emm–</i>	16,0	4/7	1:80	1:20–1:160
<i>mrp–emm+</i>	13,0	7/8	1:40–1:160	1:80–1:160

Примечание. **Streptococcus pyogenes* типа M22 (штамм AL168) и его изогенные мутанты по M белку были получены от профессора G. Lindahl (Department of Laboratory Medicine, Lund University, Lund, Sweden). Метод получения изогенных мутантов и их характеристика описаны в статье A. Thern с соавт. [88].

Note. **Streptococcus pyogenes* type M22 (strain AL168) and its isogenic M protein mutants were courtesy of Professor G. Lindahl (Department of Laboratory Medicine, Lund University, Lund, Sweden). A. Thern et al. described the method to obtain isogenic mutants and their characteristics [88].

Таблица 3. Способность штаммов СГА типа M12 индуцировать гломерулонефрит у кроликов

Table 3. The ability of GAS strain type M12 to induce rabbit glomerulonephritis

Штамм M12 Strain M12	Источник штамма Strains source	Связывание иммунных комплексов (%) Binding of immune complexes (%)	Титры анти-IgG Titers of IgG	Депозиты IgG и C3 IgG & C3 deposits	Продукция TNFα, IL-6, IL-1β Production of TNFα, IL-6, IL-1β	Развитие гломерулонефрита Development of APSGN
1800	Референс Reference	43,5%	1:320	+	+	+
257	Клинический Clinical	37,4%	1:160	+	+	+
305	Клинический Clinical	5,7%	< 1:10	–	–	–

Таблица 4. Действие очищенных IgGFc-связывающих белковых препаратов СГА на гломерулы почки иммунизированных кроликов

Table 4. The effect of purified IgG Fc-binding proteins of GAS on kidney glomeruli of immunized rabbits

IgGFc-связывающие белки IgGFc-binding proteins	Титры анти-IgG антител Titers of anti-IgG Abs	Депозиты C3 и IgG C3 and IgG deposits	Провоспалительные цитокины Production of proinflammatory cytokines			Число кроликов с APSGN/ число использованных кроликов Number of rabbits with APSGN/ total number of rabbits
			IL-1β	IL-6	TNFα	
Emm	1:20–1:80	+	+	+	+	2/3
Mrp	1:40–1:80	+	+	+	+	2/4
Emm+Mrp+	1:160–1:320	+	+	+	+	3/3
Protein A	1:10–1:20	–	–	–	–	0/3
Protein G	1:10–1:40	–	–	–	–	0/3

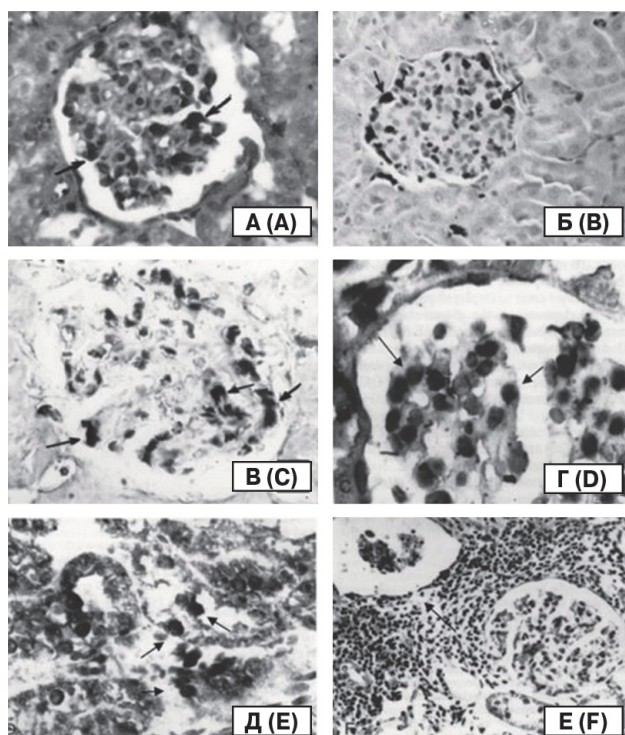


Рисунок 4. Изменения в гломерулах кроликов, вызванные очищенными Fc-связывающими белками (Emm+Mrp+), выделенными из *Streptococcus pyogenes* M22, штамма AL168

Figure 4. Altered rabbit glomeruli induced by purified Fc-binding proteins (Emm+Mrp+) isolated from *Streptococcus pyogenes* M22 (strain AL168)

Примечание. А — депозиция IgG; x850; Б — Экспрессия TNF α , x650; В — синтез IL-6, x850; Г — синтез IL-1 β ; x850; Д — депозиция C3-комплемента в интерстициальной зоне гломерул, x850; Е — склероз и атрофия капилляров; окраска гематоксилин-эозином, x450.

Note. А — IgG deposits; x850; Б — TNF α expression, x650; В — IL-6 synthesis, x850; Д — IL-1 β synthesis; x850; Е — C3 complement deposited in the interstitial zone of glomeruli, x850; F — sclerosis and capillary atrophy; stained with hematoxylin-eosin, x450.

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

Следует обратить также особое внимание на предлагаемую специалистами возможность использования стрептококковых IgG-деградирующих ферментов IdeS и EndoS в терапевтических целях для разрушения циркулирующих аутоантител при почечной патологии [82, 83, 90].

Таблица 5. Ингибирующий эффект Fc-фрагментов IgG на развитие гломерулонефрита

Table 5. Inhibitory effect of IgG Fc fragments on developing of glomerulonephritis

Штамм СГА Strain of GAS	Фрагмент IgG Fragment of IgG	Число кроликов с гломерулонефритом/ число использованных кроликов Number of rabbits with glomerulonephritis/ total number of rabbits
M1/40–58	IgG Fc человека Fc-fragment of human IgG	0/4
	IgG Fc кролика Fc-fragment of rabbit IgG	1/10
	IgG Fab кролика Fab-fragment of rabbit IgG	4/5
	PBS (контроль) PBS (Control)	5/5

Результаты опытов, в которых сопоставлялась активность штаммов генотипа *emm12*, выделенных от больных скарлатиной и APSGN, с активностью «носительских» штаммов того же генотипа, показали, что первые в отличие от вторых связывали иммунные комплексы, то есть обладали Fc-рецепторами, индуцировали анти-IgG-антитела и формирование очагов иммунного воспаления, и в итоге приводили к мезангиально-пролиферативному гломерулонефриту.

Сравнительное изучение нефритогенности штаммов СГА, выделенных от больных и от носителей, было продолжено и позволило дать им оценку на примере не только штаммов генотипа *emm12*, но и генотипа *emm1*, связывающих IgG человека и кролика. При испытании 18 штаммов СГА М-типов 1 и 12, выделенных от больных, с использованием морфометрического анализа получены следующие усредненные результаты. Все штаммы связывали мономерный IgG либо искусственные иммунные комплексы в пределах 30–40%, индуцировали синтез анти-IgG-антител к IgG человека и образование иммунных комплексов, депозицию IgG и C3-комплемента, а также продукцию провоспалительных цитокинов. Штаммы от носителей подобных изменений в ткани не вызывали. Сам процесс в почках оценивали как мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит [5].

В данной работе мы поначалу столкнулись с трудно объяснимым явлением — некоторые

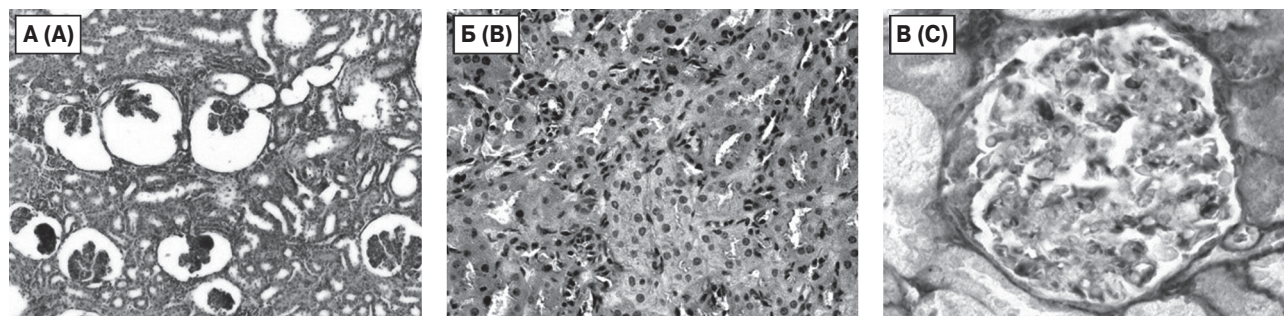


Рисунок 5. Гистологические изменения, обнаруженные в почке кролика после инъекции рекомбинантного Fcγ-белка из штамма *Streptococcus pyogenes* генотипа *emm12*

Figure 5. Histological changes detected in rabbit kidney after injection with recombinant Fcγ-protein derived from the GAS strain genotype *emm12*

Примечание. А — в корковом слое видны патологически измененные клубочки, полости капсулы расширены или сдавлены, некроз и атрофия в капиллярных петлях: деструкция наблюдается в проксимальных канальцах; Б — стенка канальцев утолщена и отечна или атрофична; эпителиальные клетки просвета канальцев с признаками некроза; в просветах обнаруживаются белковые массы; В — лимфоцитарные инфильтраты; в них преобладают мелкие и средние лимфоциты, незрелые и зрелые плазматические клетки. А, Б — окрашивание гематоксилин-эозином, А — $\times 250$; Б — $\times 500$; В — иммуногистохимическое окрашивание, $\times 750$.

Note. A — pathologically altered glomeruli are visible in the cortical layer, capsule cavities are expanded or compressed, necrosis and atrophy in capillary loops, destruction in the proximal tubules is observed; B — the tubule wall is thickened and edematous or atrophic. Epithelial cells of the tubular lumen with signs of necrosis; protein masses are detected; C — lymphocytic infiltrates are detected dominated by small- and medium-sized lymphocytes, immature and mature plasma cells. A, B — stained with hematoxylin-eosin, A — $\times 250$; B — $\times 500$; C — immunohistochemical staining, $\times 750$.

штаммы *emm*-генотипов 1 и 12, выделенные от здоровых лиц, не были способны связывать ни мономерный IgG, ни иммунные комплексы, хотя и содержали гены IgGFcR-белков. Возможное объяснение этому было найдено в литературе [35]. Авторы описали носительство СГА, имеющих делецию в регуляторном гене Mga-регулона, в связи с чем они были лишены способности синтезировать M-белки, а следовательно, и IgGFc-связывающие эпитопы.

Значительный интерес представляет результат эксперимента по индукции гломерулонефрита у кроликов посредством препарата рекомбинантного Fcγ-белка СГА. Для его получения в качестве донора *emm*-гена был выбран штамм 1800 генотипа *emm12*, как наиболее стабильный по связыванию иммунных комплексов, индукции анти-IgG-антител и признакам поражения почечной ткани. Генетический материал был клонирован в плазмидном векторе pQE30 и трансформирован в штамм *E. coli*. Очищенный на колонке с Ni-Sepharose рекомбинантный белок был введен трем кроликам. Из трех подопытных животных выраженные признаки поражения в корковом и медуллярном слоях почек наблюдались у одного кролика, у двух других они носили abortивный или негативный характер. Титры антител к IgG были наиболее высокими именно у кролика с экспериментальным гломерулонефритом. У этого кролика были выявлены также выраженные депозиты IgG и C3 компонента комплемента. Морфологические

изменения в почечной ткани были аналогичны APSGN (рис. 5) [8]. Этот результат служит прямым доказательством роли IgGFc-рецепторных белков СГА в генезе гломерулонефрита.

Таким образом, существенным моментом инициации развития APSGN при введении животным IgGFcR-позитивных СГА оказался феномен неиммунного связывания IgG. Именно он вызывал: антигенное преобразование собственных Fc-связанных IgG животного в аутоантиген; продукцию и накопление анти-IgG-антител, специфичных к IgG человека и кролика; а также образование иммунных комплексов. Эти начальные условия явились абсолютно необходимыми или обязательными для моделирования APSGN. При этом, титры анти-IgG-антител к IgG человека могли колебаться в широком диапазоне — от 1:40 до 1:640 — независимо от присутствия анти-IgG-антител к IgG кролика. Эти рассуждения проверены путем многократного повторения опытов с разными типами СГА и разным числом штаммов разных *emm*-генотипов. В естественных условиях СГА-инфекции человека все эти процессы будут интенсивнее в силу активности размножающихся и жизнеспособных (а не убитых в эксперименте) бактерий. Очевидно, что APSGN многогранен и не ограничивается перечисленным. Для него типичны антитела против разных продуктов *Streptococcus pyogenes* самой разной функциональной направленности. Что же касается их

участия в инициации процесса, то это свойство присуще лишь антителам против аутоантигенов, входящих в состав иммунных комплексов в достаточно высокой концентрации, превышающей физиологический порог непереносимости. Мы допускаем, что масштаб начального повреждающего действия иммунных комплексов и комплемента может оказаться небольшим. Но если за этим последуют действия энзиматически активных продуктов стрептококка (SpeB, Ska) [41, 63] и «хозяина» (Pla) [86], то аутоантигенами станут белковые структуры, образующиеся в результате деструкции и дегенерации почечной ткани. В контексте этого, присутствие на бактериях IgGFc-рецепторных белков является фактором нефритогенности СГА, а анти-IgG-антитела и их иммунные комплексы, несущие по две молекулы IgG, служат его инструментом с триггерной функцией. Логика такого заключения позволяет лучше представить и понять сложную последовательность событий, ведущих к развитию патологии. Исследования, ставящие целью выявить иницирующее звено в процессе, методологически оправданы, ибо направляют мысль на поиск средств и методов терапии и профилактики, особенно когда этиопатогенез заболевания нуждается в коррекции.

На актуальность вопроса об иницирующей роли Fc-рецепции IgG в генезе APSGN также указывает работа, в которой авторы моделировали процесс на мышах путем введения им антител к базальной мембране гломерул. Для лечения мышей использовали энзимы СГА: IgG-деградирующий фермент (IdeS) и эндогликозидазу (EndoS), гидролизующие Fc-фрагменты IgG [85]. При этом снижалась реакция воспаления за счет подавления депозиции C3-комплемента и ослабления лейкоцитарной инфильтрации гломерул [90].

Установлено, что иммунизация кроликов IgGFcR-позитивными штаммами, в отличие от негативных, сопровождается высокими титрами анти-IgG-антител [14, 22, 38, 50]. Эти антитела способны к агрегации и образованию активирующих комплемент комплексов, стимулирующих выброс провоспалительных цитокинов и простагландинов. Таким недавно виделся и патогенез ревматоидного артрита [24, 62]. Он связан с отложениями ревматоидного фактора на синовиальной оболочке суставов и последующим ее воспалением, что возможно указывает на общность отдельных звеньев в развитии APSGN и ревматоидного артрита.

Можно выделить три подхода к моделированию APSGN *in vivo*:

– в первом животным вводят различными путями живые СГА; при этом идентификация действующего начала затруднена

и проблему пытаются решить использованием мутантных по разным признакам линий бактерий;

– во втором — животным вводят убитые СГА, с которых предварительно удален чужеродный иммуноглобулин; при этом действующим началом могут служить лишь структурные элементы бактерий; также показано использование мутантных линий СГА;

– в третьем — животным вводят высокоочищенный микробный белок, «подозреваемый» в инициации патологического процесса.

Существуют и другие подходы. Например, гломерулонефрит индуцировали у крыс введением антител к базальной мембране гломерул (GBM) [46]. При этом цепочка реакций включала: экспрессию Fcγ-рецепторов на макрофагах; связывание анти-GBM-антител; стимуляцию лейкоцитов. В другой работе при введении анти-GBM антител APSGN у мышей развивался с участием тканевых Fcγ-рецепторов и комплемента [71]. Поражение гломерул наступает при накоплении анти-GBM-антител, что подтверждает анализ биоптатов от больных [74]. IgG откладывался на GBM в виде серповидных или сегментарных скоплений из анти-IgG-антител; вокруг депозитов отмечались признаки воспаления, отек и лимфоцитарная инфильтрация.

Работы последних лет, несмотря на условность схем моделирования, подтвердили роль IgGFc-рецепторных белков в инициации APSGN при введении животным убитых IgGFcR-позитивных СГА. Такой подход исключал из числа кандидатов в иницирующие факторы большую группу бактериальных внеклеточных агентов. Стрептокиназа и цистеиновая протеиназа исключались по этой причине, а плазминовый рецептор и белки SCM — в силу их предполагаемого присутствия в IgGFcR-негативных штаммах.

В 2016–2021 гг. были опубликованы крупные обзоры по проблеме патогенеза APSGN, в которых авторы выделили ряд перспективных направлений исследования по данной теме, среди которых упоминается и феномен стрептококковой IgGFc-рецепции [59, 75, 76]. Во втором обзоре В. Rodriguez-Iturbe [75] откровенно говорит о том, что зарубежная наука в этом вопросе упустила шанс сказать свое слово о реальном факторе нефритогенности и вызываемых им реакциях.

Заключение

В данном обзоре мы постарались подробнее остановиться на начальной стадии острого постстрептококкового гломерулонефрита, на природе его пусковых звеньев, рассчитывая

пробудить интерес к данной проблеме с целью изучения механизмов неиммунного связывания иммуноглобулинов патогенными микроорганизмами в постинфекционной патологии. Нестандартный взгляд на патогенез постинфекционных осложнений СГА-инфекции может позволить, в отличие от иных подходов, по-новому подойти к их профилактике или лечению, что подчеркнет перспективность приведенных представлений.

Данный аналитический обзор посвящен памяти нашего Научного Руководителя и Учителя, Артема Аковича Тотоляна, ушедшего из жизни 16 марта 2023 г. Идея написать такой обзор принадлежала ему. Мы, авторы, попытались реализовать предлагаемые им теоретические обоснования механизмов развития постстрептококкового гломерулонефрита, а также выводы и заключение в виде представленного вашему вниманию обзора.

Список литературы/References

1. Бузова Л.А., Суворов А.Н., Тотолян Артем А. Белки семейства М протеинов — главные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes* // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22, № 2. С. 37–52. [Burova L.A., Suvorov A.N., Totolian Artem A. M proteins are the major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal (Russia)*, 2022, vol. 22, no. 2, pp. 37–52. (In Russ.)] doi: 10.17816/MAJ106990
2. Бузова Л.А., Суворов А.Н., Тотолян Артем А. Streptococcus pyogenes: феномен неиммунного связывания иммуноглобулинов человека и его роль в патологии // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 2. С. 217–234. [Burova L.A., Suvorov A.N., Totolian Artem A. Streptococcus pyogenes: phenomenon of nonimmune binding of human immunoglobulins and its role in pathology. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, vol. 24, no. 2, pp. 217–234. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-SPP-245
3. Бузова Л.А., Гаврилова Е.А., Пигаревский П.В., Тотолян Артем А. Роль стрептокиназы в моделировании постстрептококкового гломерулонефрита // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 5. С. 853–864. [Burova L.A., Gavrilova E.A., Pigarevsky P.V., Totolian Artem A. Role of streptokinase in experimental streptococcal glomerulonephritis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 853–864. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-ARO-1594
4. Бузова Л.А., Пигаревский П.В., Снегова В.А., Тотолян А.А. Влияние Fc-фрагментов нормального иммуноглобулина G на развитие гломерулонефрита, индуцированного штаммами *Streptococcus pyogenes* // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 55–63. [Burova L.A., Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Totolian A.A. Influence of Fc fragments of normal immunoglobulin G on the development of glomerulonephritis induced by *Streptococcus pyogenes* strains. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 55–63. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IOI-1226
5. Бузова Л.А., Пигаревский П.В., Снегова В.А., Кулешевич Е.В., Жарков Д.А., Schalen C., Тотолян А.А. Нефритогенная активность *Streptococcus pyogenes* генотипов emm1 и emm12, различающихся по источнику выделения // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 3. С. 233–242. [Burova L.A., Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Kuleshevich E.V., Zharkov D.A., Schalen C., Totolian A.A. Nephritogenic activity of *Streptococcus pyogenes* genotypes emm1 and emm12, differing by the source of isolation. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 3, pp. 233–242. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-233-242
6. Бузова Л.А., Гаврилова Е.А., Пигаревский П.В., Селиверстова В.Г., Нагорнев В.А., Шален К., Тотолян А.А. Способность стрептококков группы А типа М12 связывать иммунные комплексы и их роль в патогенезе постстрептококкового гломерулонефрита. Медицинская иммунология. 2006. Т. 8, № 5–6. С. 623–630. [Burova L.A., Gavrilova E.A., Pigarevsky P.V., Seliverstova V.G., Nagornev V.A., Schalen V.A., Totolian Artem A. Capacity of group A (type M12) streptococci to bind immune complexes and their role in pathogenesis of post-streptococcal glomerulonephritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, vol. 8, no. 5–6, pp. 623–630. (In Russ.)]
7. Нефрология: руководство для врачей: в 2 томах / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 1995. [Nephrology: a guide for physicians: in 2 vol. Ed. Tarееva I.E. Moscow: *Meditsina*, 1995. (In Russ.)]
8. Тотолян Артем А., Бузова Л.А., Пигаревский П.В. Экспериментальный постстрептококковый гломерулонефрит. Санкт-Петербург: Издательство «Человек», 2019. 108 с. [Totolian Artem A., Burova L.A., Pigarevsky P.V. Experimental post-streptococcal glomerulonephritis. *St. Petersburg: Publishing House "Chelovek"*, 2019. 108 p. (In Russ.)]
9. Тотолян А.А., Бузова Л.А. Fc-рецепторные белки *Streptococcus pyogenes* и патогенез постинфекционных осложнений (критический обзор) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 3. С. 78–90. [Totolian A.A., Burova L.A. Fc-receptor proteins of *Streptococcus pyogenes* and pathogenesis of post-infection complications. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 3, pp. 78–90. (In Russ.)]
10. Тотолян А.А., Бузова Л.А., Нагорнев В.А., Пигаревский П.В. Анализ механизмов развития иммунопатологического постстрептококкового гломерулонефрита (APSGN) // Терапевтический архив. 2008. № 6. С. 90–95. [Totolian A.A., Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V. Analysis of mechanisms of development of immunopathological post-streptococcal glomerulonephritis (APSGN). *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*, 2008, no. 6, pp. 90–95. (In Russ.)]
11. Abul K.A., Lichtman A., Pillai S. Cellular and molecular immunology: 9th edition. Elsevier, 2018. 608 p.
12. Almroth G., Lindell A., Aselius H., Sörén L., Svensson L., Hultman P., Eribe E.R., Olsen I. Acute glomerulonephritis associated with *Streptococcus pyogenes* with concomitant spread of *Streptococcus constellatus* in four rural families. *Ups. J. Med. Sci.*, 2005, vol. 110, no. 3, pp. 217–231. doi: 10.3109/2000-1967-067

13. Balter S., Benin A., Pinto S.W., Teixeira L.M., Alvim G.G., Luna E., Jackson D., LaClaire L., Elliott J., Facklam R., Schuchat A. Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *Lancet*, 2000, vol. 355, no. 9217, pp. 1776–1780. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02265-0
14. Barabas A.Z., Cole C.D., Lafreniere R., Weir D.M. Immunopathological events initiated and maintained by pathogenic IgG autoantibodies in an experimental autoimmune kidney disease. *Autoimmunity*, 2012, vol. 45, no. 7, pp. 495–509. doi: 10.3.109/089.934.2012.70281216
15. Barnham M., Thornton T.J., Lange K. Nephritis caused by Streptococcus zooepidemicus (Lancefield group C). *Lancet*, 1983, no. 1, pp. 945–948. doi: 10.1016/s0140-6736(83)92078-0
16. Batsford S.R., Mezzano S., Mihatsch M., Schiltz 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
17. Burova L., Pigarevsky P., Duplik N., Snegova V., Suvorov A., Schalen C., Totolian A. Immune complex binding Streptococcus pyogenes type M12/emm12 in experimental glomerulonephritis. *JMM*, 2013, vol. 62, pt 9, pp. 1272–1280. doi: 10.1099/jmm.0.059.196-0
18. Burova L.A., Pigarevsky P.V., Seliverstova V.G., Gupalova T.V., Schalen C., Totolian A.A. Experimental poststreptococcal glomerulonephritis elicited by IgG Fc-binding M family proteins and blocked by IgG Fc-fragment. *APMIS*, 2012, vol. 120, pp. 359–362. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02826.x
19. Burova L.A., Gavrilova E.A., Gupalova T.V., Pigarevsky P.V., Nagornev V.A., Grubb R., Schalen C., Totolian A.A. Inhibition of experimental post-streptococcal glomerulonephritis in rabbits by IgG Fc fragments. In: Streptococci — new insights into an old enemy. Ed. Sriprakash K.S. *Elsevier B.V., ICS*, 2006, vol. 1289, pp. 359–362.
20. Burova L., Thern A., Pigarevsky P., Gladilina M., Seliverstova V., Gavrilova E., Nagornev V., Schalén C., Totolian A. Role of group A streptococcal IgG-binding proteins in triggering experimental glomerulonephritis in the rabbit. *APMIS*, 2003, vol. 111, pp. 955–962. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.1111007.x
21. Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevsky P.V., Gladilina M.M., Seliverstova V.G., Schalen C., Totolian A.A. Triggering of renal tissue damage in the rabbit by IgGFc-receptor positive group A streptococci. *APMIS*, 1998, vol. 106, pp. 277–287. doi: 10.1111/j.1699-0463.1998.tb01347.x
22. Burova L.A., Schalen C., Koroleva I.V., Svensson M.-L. Role of group A streptococcal IgG Fc-receptor in induction of anti-IgG by immunization in rabbit. *FEMS Microbiol. Immunol.*, 1989, vol. 47, pp. 443–448. doi: 10.1111/j.1574-6968.1989.tb02435.x
23. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect. Dis.*, 2005, vol. 5, no. 11, pp. 685–694. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X
24. Christensen P., Schroder A.R., Possible role of microbial IgGFc-binding proteins in rheumatoid arthritis. *Agents Actions*, 1990, vol. 29, no. 1–2, pp. 88–94. doi: 10.1007/BF01964728
25. 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
26. Christensen P., Schalen C., Holm S.E. Reevaluation experiments intended to demonstrate immunological cross-reactions between mammalian tissues and streptococci. *Prog. Allergy*, 1979, vol. 26, pp. 1–41. doi: 10.1159/000314455
27. Christensen P., Oxelius V.-A. A reaction between some streptococci and IgA myeloma proteins. *Acta Path. Microbiol. Scand., Sect. C*, 1975, vol. 83, pp. 184–188.
28. 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
29. 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
30. Cu G.A., Mezzano S., Bannan J.D., Zabriskie J.B. Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 1998, vol. 54, no. 3, pp. 819–826. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00052.x
31. Cunningham M.W. Molecular mimicry, autoimmunity, and infection: the cross-reactive antigens of group A Streptococci and their sequelae. *Microbiol. Spectr.*, 2019, vol. 7, no. 4: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0045-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0045-2018
32. 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
33. Facklam R., Beall B., Efstratiou A., Fischetti V., Johnson D., Kaplan E., Kriz P., Lovgren M., Martin D., Schwartz B., Totolian A., Bessen D., Hollingshead S., Rubin F., Scott J., Tyrrell G.. emm typing and validation of provisional M types for group A streptococci. *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, no. 5, pp. 247–253. doi: 10.3201/eid0502.990209
34. Fitzsimons E.J., Lange C.F. Hybridomas to specific streptococcal antigen induce tissue pathology in vivo; autoimmune mechanisms for post-streptococcal sequelae. *Autoimmunity*, 1991, vol. 10, no. 2, pp. 115–124. doi: 10.3109/08916939109004815
35. Flores A.R., Olsen R.J., Wunsche A., Kumaraswami M., Shelburne S.A., Carroll R.K., Musser J.M. Natural variation in the promoter of the gene encoding the Mga regulator alters host-pathogen interaction in group A Streptococcus carrier strains. *Infect. Immun.*, 2013, vol. 81, no. 11, pp. 4128–4138. doi: 10.1128/IAI.00405-13
36. 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.
37. Gomes-Guerrero C., Duque N., Casado M.T., Pastor C., Blanco J., Mampaso F., Vivanco F., Egado J. Administration of IgGFc-fragments prevents glomerular injury in experimental immune complex nephritis. *J. Immunol.*, 2000, vol. 164, pp. 2091–2101. doi: 10.4049/jimmunol.164.4.2092

38. Grubb R., Burova L., Hultquist R., Schalen C., Totolian A. Anti-Ig-allotypic specificities of spontaneously occurring anti-immunoglobulins. In: Antibodies- protective, destructive and regulatory role. Eds. Milgrome F., Abeyounis C., Albini B. *Basel: Karger, 1985, pp. 224–233.*
39. 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*
40. 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*
41. Honda-Ogawa M., Ogawa T., Terao Y., Sumitomo T., Nakata M., Ikebe K., Maeda Y., Kawabata S. Cysteine proteinase from *Streptococcus pyogenes* enables evasion of innate immunity via degradation of complement factors. *J. Biol. Chem., 2013, vol. 288, no. 22, pp. 15854–15864. doi: 10.1074/jbc.M113.469106*
42. Johnston K.H., Chaiban J.I., Wheeler R.C. Analysis of the variable domain of the streptokinase gene from streptococci associated with poststreptococcal glomerulonephritis. *Zbl. Bact., 1992, vol. 22, pp. 339–342.*
43. Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. *Adv. Anat. Pathol., 2012, vol. 19, no. 5, pp. 338–347. doi: 10.1097/PAP.0b013e31826663d9*
44. Kefalides N.A., Pegg M.T., Ohno N., Poon-King T., Zabriskie J., Fillit H. Antibodies to basement membrane collagen and to laminin are present in sera from patients with poststreptococcal glomerulonephritis. *J. Exp. Med., 1986, vol. 163, no. 3, pp. 588–602. doi: 10.1084/jem.163.3.588*
45. Kil K.S., Cunningham M.W., Barnett L.A. Cloning and sequence analysis of a gene encoding a 67-kilodalton myosin-cross reactive antigen of *Streptococcus pyogenes* reveals its similarity with class II major histocompatibility antigens. *Infect. Immun., 1994, vol. 62, no. 6, pp. 2440–2449. doi: 10.1128/iai.62.6.2440-2449.1994*
46. Kovalenko P., Fujinaka H., Yoshida Y., Kawamura H., Qu Z., El-Shemi A., Li H., Matsuki A., Bilim V., Yaoita E., Abo T., Uchiyama M., Yamamoto T. Fc receptor-mediated accumulation of macrophages in crescentic glomerulonephritis induced by antiglomerular basement membrane antibody administration in WKY rats. *Int. Immunol., 2004, vol. 16, no. 5, pp. 625–634. doi: 10.1093/intimm/dxh058*
47. 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.*
48. Lange C.F. Tracking the in vivo localization of streptococcal cell membrane (SCM) monoclonal antibodies: potential model for post-streptococcal sequelae. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 1995, vol. 89, no. 2, pp. 241–255.*
49. Lange C.F., Esmao M.J. Epitope mapping of homologous and cross-reactive antigens by monoclonal antibodies to streptococcal cell membrane (mAb to SCM). *Mol. Immunol., 1996, vol. 33, no. 9, pp. 777–786. doi: 10.1016/0161-5890(96)00019-3*
50. Lebrun L., Pillot J., Grangeot-Keros L. Significance of anti-IgG antibodies obtained by immunization of rabbits with same streptococcal strains. *Ann. Inst. Pasteur Immunol., 1982, vol. 133, pp. 45–56.*
51. Lindahl G. An Odyssey in word of M proteins. In: Perspectives on receptors and resistance. Ed. Kronvall G. *Stockholm, 2013, pp. 13–23.*
52. Lindahl G., Akerstrom B. Receptor for IgA in group A streptococci: cloning of the gene and characterization of the protein expressed in *E. coli*. *Mol. Microbiol., 1989, vol. 3, no. 2, pp. 239–247. doi: 10.1111/j.1365-2958.1989.tb01813.x*
53. Luo Y.H., Kuo C.F., Huang K.J., Wu J.J., Lei H.-Y., Lin M.T., Chuang W.-J., Liu C.-C., Lin C.-F., Lin Y.-S. Streptococcal pyrogenic exotoxin B antibodies in a mouse model of glomerulonephritis. *Kidney Int., 2007, vol. 72, no. 6, pp. 716–724. doi: 10.1038/sj.ki.5002407*
54. Maharaj S., Seegobin K., Chrzanowski S., Chang S. Acute glomerulonephritis secondary to *Streptococcus anginosus*. *BMJ Case Rep., 2018: bcr2017223314. doi: 10.1136/bcr-2017-223314*
55. Malke H. Polymorphism of the SK gene: implication for the pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis. *J. Med. Microbiol. Virol. Parasitol. Infect. Dis., 1993, vol. 278, pp. 3686–3693. doi: 10.1016/S0934-8840(11)80842-X*
56. McIntosh R.M., Allen J.E., Rabideau D., Carcio R., Rubio L., Rodriguez-Iturbe B. The role of interaction between streptococcal products and immunoglobulins in the pathogenesis of glomerular and vascular injury. In: Streptococcal diseases and the immune response (Eds. Read S.E., Zabriskie J.B.). *New York, London Academic Press, 1980, pp. 585–596.*
57. McIntosh R.M., Kaufman D.B., McIntosh J.R., Griswold W.R. Glomerular lesions produced in rabbits by autologous serum and autologous IgG modified by treated with a culture of a hemolytic *Streptococcus*. *J. Med. Microbiol., 1972, vol. 5, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1099/00222615-5-1-1*
58. McIntosh R.M., Kulvinskis C., Kaufman D.B. Alteration of the chemical composition of human immunoglobulin G by *Streptococcus pyogenes*. *J. Med. Microbiol., 1971, vol. 4, no. 4, pp. 535–538. doi: 10.1099/00222615-4-4-535*
59. 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*
60. Mosquera J., Romero M., Viera N., Rincon J., Pedrañeja A. Could streptococcal erythrogenic toxin B induce inflammation prior to the development of immune complex deposits in poststreptococcal glomerulonephritis? *Nephron Exp. Nephrol., 2007, vol. 105, no. 2, pp. e41–e44. doi: 10.1159/000097602*
61. 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*
62. Nardella F.A., Oppliger I.R., Stone G.C., Sasso E.H., Mannik M., Sjoquist J., Schroder A.K., Christensen P., Johansson P.J., Bjork L. Fc epitopes to human RFs and the relationships of RFs to the Fc binding proteins of microorganisms. *Scand. J. Rheumatol. Suppl., 1988, vol. 75, pp. 190–198. doi: 10.3109/03009748809096761*
63. Nelson D.C., Garbe J., Collin M. Cysteine proteinase SpeB from *Streptococcus pyogenes* – a potent modifier of immunologically important host and bacterial proteins. *Biol. Chem., 2011, 392, no. 12, pp. 1077–1088. doi: 10.1515/BC.2011.208*

64. Nordenfelt P., Waldemarson S., Linder A., Morgelin M., Karlsson C., Malmstrom J., Björck L. Antibodies orientation at bacterial surfaces is related to invasive infection. *J. Exp. Med.*, 2012, vol. 209, no. 13, pp. 2367–2381. doi: 10.1084/jem.20120325
65. Nordstrand A., McShan W.M., Ferretti J.J., Holm S.E., Norgren M. Allele substitution of the streptokinase gene reduces the nephritogenic capacity of group A streptococcal strain NZ131. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, no. 3, pp. 1019–1025. doi: 10.1128/iai.68.3.1019-1025.2000
66. 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
67. Nordstrand A., Norgren M., Holm S.E. An experimental model for acute glomerulonephritis in mice. *APMIS*, 1996, vol. 104, pp. 805–816. doi: 10.1111/j.1699-0463.1996.tb04946.x
68. Oda T., Yoshizawa N., Yamakami K., Yutaka Sakurai Y., Hanako Takechi H., Yamamoto K., Oshima N., Kumagai H. The Role of nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) in glomerulonephritis associated with streptococcal infection. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2012: 417675. doi: 10.1155/2012/417675
69. Oda T., Yoshizawa N., Yamakami K., Tamura K., Kuroki A., Sugisaki T., Sawanobori E., Higashida K., Ohtomo Y., Hotta O., Kumagai H. Localization of nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Hum. Pathol.*, 2010, vol. 41, no. 9, pp. 1276–1285. doi: 10.1016/j.humpath.2010.02.006
70. Okuhara K., Yoshimoto M., Fujisawa S., Watanabe Y., Okuda R. Anti-streptococcal cell membrane and anti-human glomerular basement membrane titers in sera of patient with poststreptococcal acute glomerulonephritis and anaphylactoid purpura. *Jpn Circ. J.*, 1983, vol. 47, no. 11, pp. 1293–1299. doi: 10.1253/jcj.47.1293
71. Otten M.A., Groeneveld T.W. L., Flierman R., Rastaldi M.P., Trouw L.A., Faber-Krol M.C., Visser A., Essers M.C., Claassens J., Verbeek S., Cees van Kooten, Roos A., Daha M.R. Both complement and IgG Fc receptors are required for development of attenuated antiglomerular basement membrane nephritis in mice. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, no. 6, pp. 3980–3988. doi: 10.4049/jimmunol.0901301
72. Pancholi V., Fischetti V.A. A major surface protein on group A streptococci is a glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase with multiple binding activity. *J. Exp. Med.*, 1992, vol. 176, no. 2, pp. 415–426. doi: 10.1084/jem.176.2.415
73. Phillips J., Palmer A., Baliga R. Glomerulonephritis associated with acute pneumococcal pneumonia: a case report. *Pediatr. Nephrol.*, 2005, vol. 20, no. 10, pp. 1494–1495. doi: 10.1007/s00467-005-1994-6
74. Qu Z., Cui Z., Liu G., Zhao M. The distribution of IgG subclass deposition on renal tissues from patients with anti-glomerular basement membrane disease. *BMC Immunology*, 2013, vol. 14: 19. doi: 10.1186/1471-2172-14-19
75. Rodriguez-Iturbe B. Autoimmunity in acute poststreptococcal GN: a neglected aspect of the disease. *JASN*, 2021, vol. 32, pp. 534–542. doi: 10.1681/ASN.2020081228
76. Rodriguez-Iturbe B., Haas M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424>
77. Rodriguez-Iturbe B., Musser J.M. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 19, no. 10, pp. 1855–1864. doi: 10.1681/ASN.2008010092
78. Rukshan R.A.M., Hamlin A.S., Andronicos N.M., Lawlor C.S., McMillan D.J., Sriprakash K.S., Ketheesan N. Characterization of an experimental model to determine streptococcal M protein-induced autoimmune cardiac and neurobehavioral abnormalities. *Immunol. Cell. Biol.*, 2022, vol. 100, no. 8, pp. 653–666. doi: 10.1111/imcb.12571
79. Rukshan R.A.M., Sikder S., Hamlin A.S., Andronicos N.M., McMillan D.J., Sriprakash K.S., Ketheesan N. Requirements for a robust animal model to investigate the disease mechanism of autoimmune complications associated with ARF/RHD. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, vol. 8: 675339. doi: 10.3389/fcsm.2021.675339
80. 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
81. Schroder A.K., Nardella F.A., Mannik M., Johansson P.J., Christensen P. Identification of the site on IgG Fc for interaction with streptococci of groups A, C and G. *Immunology*, 1987, vol. 62, no. 4, pp. 523–527.
82. Segelmark M., Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2019, vol. 34, no. 11, pp. 1826–1832. doi: 10.1093/ndt/gfy327
83. Segelmark M., Björck L. Streptococcal enzymes as precision tools against pathogenic IgG autoantibodies in small vessel vasculitis. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 2165. doi: 10.3389/fimmu.2019.02165
84. Seligson G., Lange K., Majeed H.A., Deol H., Cronin W., Bovie R. Significance of endostreptosin antibody titers in poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.*, 1985, vol. 24, no. 2, pp. 69–75.
85. Sjogren J., Okumura Y.M., Collin M., Nizet V., Hollands A. Study of the IgG endoglycosidase EndoS in group A streptococcal phagocyte resistance and virulence. *BMC Microbiol.*, 2011, vol. 11: 120. doi: 10.1186/1471-2180-11-120
86. 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, New Series*, 2004, vol. 305, no. 5688, pp. 1283–1286. doi: 10.1126/science.1101245
87. Tewodros W., Nordstrand A., Kronvall G., Holm S.E., Norgren M. Streptokinase gene polymorphism in group A streptococci isolated from Ethiopian children with various disease manifestations. *Microb. Pathog.*, 1993, vol. 15, no. 4, pp. 303–311. doi: 10.1006/mpat.1993.1080
88. 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.
89. 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

90. Yang R., Otte M.A., Hellmark T., Collin M., Björck L., Zhao M.-H., Daha M.R., Segelmark M. Successful treatment of experimental glomerulonephritis with IdeS and EndoS, IgG-degrading streptococcal enzymes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, vol. 25, no. 8, pp. 2479–2486. doi: 10.1093/ndt/gfq115
91. Yoshimoto M., Hosoi S., Fujisawa S., Sudo M., Okuda R. High level of antibodies to streptococcal cell membrane antigens specifically bound to monoclonal antibodies in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J. Clin. Microbiol.*, 1987, vol. 25, no. 4, pp. 680–688. doi: 10.1128/jcm.25.4.680-684.1987
92. Yoshizawa N., Yamakami K., Fujino M., Oda T., Tamura K., Matsumoto K., Sugisaki T., Boyle M.D.P. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, vol. 15, no. 7, pp. 1785–1793. doi: 10.1097/01.asn.0000130624.94920.6b

Авторы:

Бурова Л.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
Суворов А.Н., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
Пигаревский П.В., д.б.н., руководитель отдела общей морфологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
Тотolian Артем А., академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Burova L.A., DSc (Medicine), Leading Researcher, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;
Suvorov A.N., RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Molecular Microbiology, Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;
Pigarevsky P.V., DSc (Biology), Head of the Department of General Morphology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;
Totolian Artem A., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Department of Molecular Microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 23.04.2023
Принята к печати 07.05.2023

Received 23.04.2023
Accepted 07.05.2023