Научная статья
УДК 619:615.371
doi:10.35694/YARCX.2025.69.1.004

# СОЗДАНИЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ *STREPTOCOCCUS PYOGENES* (GAS) КАК ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ (ОБЗОР)

**Екатерина Александровна Смирнова[1], Регина Фановна Иванникова[2], Максим Викторович Сыроватский[3]**
[1, 2, 3]Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина, Москва, Россия
[1]e.smirnova.a@gmail.com, ORCID 0000-0001-8805-617X
[2]regiotf@yandex.ru, ORCID 0000-0002-3522-0447
[3]mSyrovatskiy@mail.ru, ORCID 0000-0002-2668-6579

**Реферат.** *Streptococcus pyogenes*, устойчивый к макролидам, является новой проблемой, вызывающей серьёзную озабоченность общественного здравоохранения во всём мире. Распространённость устойчивых к макролидам штаммов *S. pyogenes* значительно варьируется в зависимости от географического региона, при этом более высокие показатели наблюдаются в Азии, Европе и некоторых частях Северной Америки. Основные механизмы устойчивости включают приобретение генов erm и mef, кодирующих метилирование рибосомальной РНК и активный выброс антибиотика соответственно. Клинические последствия устойчивости к макролидам включают увеличение числа случаев неэффективного лечения, более частое использование альтернативных антибиотиков и, потенциально, увеличение тяжести инфекций. *Streptococcus pyogenes* вызывает широкий спектр заболеваний, от нетяжёлых (фарингит, импетиго) до инвазивных (некротизирующий фасциит, стрептококковый токсический шок) и постинфекционных (ревматическая лихорадка, гломерулонефрит). Несмотря на доступность антибиотиков, разработка эффективной и безопасной вакцины против GAS остаётся нерешённой проблемой общественного здравоохранения из-за антигенной вариабельности, рисков аутоиммунных реакций и отсутствия лицензированных вакцин. В настоящей статье представлен анализ литературных данных и научных статей зарубежных и отечественных исследователей, который даёт представление о патогенности, вирулентности и разнообразии штаммов *Streptococcus pyogenes*, являющегося возбудителем тяжёлых заболеваний среди населения; приводятся экспериментальные данные о микробоносительстве данного патогена среди домашних и сельскохозяйственных животных, что может являться одной из основных причин вспышек GAS. Данная статья призывает обратить внимание на тяжёлую ситуацию, сложившуюся вокруг создания вакцины, и рассказывает о последних научных достижениях в этой области.

***Ключевые слова:*** *GAS, Streptococcus pyogenes, вакцина, сельскохозяйственные и домашние животные, факторы вирулентности стрептококка, внеклеточные ферменты GAS*

# DEVELOPMENT OF A VACCINE AGAINST *STREPTOCOCCUS PYOGENES* (GAS) AS ONE OF THE MAIN PROBLEMS OF MODERN BIOTECHNOLOGY (REVIEW)

**Ekaterina A. Smirnova[1], Regina F. Ivannikova[2], Maksim V. Syrovatskiy[3]**
[1, 2, 3]Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA by K. I. Skryabin, Moscow, Russia
[1]e.smirnova.a@gmail.com, ORCID 0000-0001-8805-617X
[2]regiotf@yandex.ru, ORCID 0000-0002-3522-0447
[3]mSyrovatskiy@mail.ru, ORCID 0000-0002-2668-6579

**Abstract.** Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* is a new problem that became a topic of major concern for public health throughout the world. The prevalence of macrolide-resistant *S. pyogenes* strains varies significantly by geographic region, higher rates being observed in Asia, Europe, and some parts of North

America. The main mechanisms of resistance include the acquisition of the ERM and MEF genes encoding ribosomal RNA methylation and active antibiotic release, respectively. The clinical consequences of macrolide resistance include increased incidence of ineffective treatment, more frequent use of alternative antibiotics, and potentially an increase in the severity of infections. *Streptococcus pyogenes* causes a wide range of diseases in humans, from mild (pharyngitis, impetigo) to invasive (necrotising fasciitis, Streptococcal toxic shock) and post-infectious (rheumatic fever, glomerulonephritis). Despite the availability of antibiotics, the development of an effective and safe vaccine against GAS remains an unresolved public health issue due to antigenic variability, the risks of autoimmune reactions, and the lack of licensed vaccines. This article presents an analysis of literary data and scientific articles by foreign and domestic researchers, which gives a picture of the pathogenicity, virulence and diversity of *Streptococcus pyogenes* strains, which is the causative agent of severe diseases among the population, provides experimental data on the microbial carriage of this pathogen among domestic and farm animals, which may be one of the main causes of GAS outbreaks. This article calls attention to the difficult situation created around the development of a vaccine, and talks about the latest scientific achievements in this field.

***Keywords:*** *GAS, Streptococcus pyogenes, vaccine, farm and domestic animals, Streptococcus virulence factors, GAS extracellular enzymes*

**Введение.** Серьёзные и смертельные GAS-инфекции человека индуцируются стрептококками группы А, которые являются сложными и многофакторными, адаптируются к различным нишам, встречающимся в организме человека-хозяина, эффективно избегая системной защиты хозяина. Стрептококки группы А капсулированы внешней капсулой из гиалуроновой кислоты, тогда как углеводный антиген группы А и специфический белок М прикреплены к стенке и мембране бактериальной клетки.

Несколько ключевых факторов вирулентности, включая патогенный белок М, гиалуроновую кислоту, пирогенный токсин и ферменты, связанные с GAS, определяют колонизацию данных патогенов на эпителиальных тканях и вызывают прогрессирование последствий инвазивной или постстрептококковой инфекции.

Белок М, доминирующий фактор вирулентности инфекции GAS с более чем 80 различными идентифицированными серотипами, подавляет фагоцитарные функции в тканях и жидкостях человека [1]. Гетерогенность аминокислот, присутствующих в N-концевой области белка М, обусловливает антигенное разнообразие, способствующее образованию серотипов GAS, которые существенно различаются из-за разных областей. Возбудители GAS демонстрируют значительные внутривидовые фенотипические вариации, которые по вирулентности и проявлению заболевания делятся на типоспецифичные серотипы. На серотипы белка GAS M с течением времени влияют генетические изменения из-за изменений вирулентности, географии и факторов устойчивости к антибиотикам.

Белок М покрывает поверхность бактерий GAS. Существенный фактор вирулентности GAS определяется как белок М, который ингибирует фагоцитарные функции макрофагов и поддерживает выживаемость патогенов GAS в тканях и жидкостях человека. Вся структура белка М действует как основной антиген при детерминации специфических иммунных ответов. Однако определённые области белка М также служат субъединичными антигенами на основе пептидов, индуцируя адаптивный иммунитет и устраняя аутоиммунные реакции, аллергические реакции и воспаления, вызванные использованием цельных белков М в качестве антигена [2].

Таким образом, иммунная реакция на белок GAS-M обеспечивает защиту от GAS-инфекции, что стимулирует разработку универсальных GAS-вакцин, направленных против белка М. Антигены субъединичных вакцин на основе пептидов в основном выбираются из консервативных областей белка М (например, С-концевой области), а не из N-концевых вариабельных областей.

Не-М-протеиновые пирогенные токсины играют решающую роль в колонизации, патогенезе и распространении патогенов GAS, включая гемолизины и суперантигены, ряд из которых был использован в качестве вакцинных антигенов или в качестве новых терапевтических методов [3].

Изоляты GAS в стационарной фазе проявляют способность секретировать мощный мембраноактивный гемолизин, называемый стрептолизином S (SLS), который представляет собой небольшой и стабильный к кислороду экзотоксин. Экзотоксин SLS нацеливается и разрушает функции нескольких клеток-хозяев и действует путём образования пор в мембранах клеток [4].

Стрептолизин О (SLO) представляет собой кислород-чувствительный, хорошо изученный и холестерин-связывающий экзотоксин β-гемолиза. Цитолизин SLO способен разрушать целостность цитоплазматических мембран различных типов эукариотических клеток, включая эритроциты, лейкоциты, макрофаги, эпителиальные клетки и клеточные линии тканевых культур [5].

Внеклеточные ферменты секретируются патогенами GAS для взаимодействия с иммунной

системой хозяина. Эти стрептококковые ферменты (например, стрептокиназа, пептидаза Sep B, C5a и другие ферменты) способны модулировать активность молекул иммунной защиты, включая иммуноглобулины, факторы комплемента, цитокины. Важно отметить, что взаимодействие между различными внеклеточными ферментами GAS и иммунной системой является сложным и многогранным. Различные ферменты могут действовать синергетически, усиливая эффект друг друга, и влиять на различные стадии иммунного ответа, от активации комплемента до миграции иммунных клеток и уничтожения бактерий, всё это приводит к инвазивным инфекциям GAS и в дальнейшем – к осложнениям.

В частности, стрептокиназа представляет собой типичный одноцепочечный вирулентный фермент, который связывается с поверхностью бактериальных клеток и активирует контактную систему. Активация контактной системы приводит к высвобождению брадикинина, что инициирует каскад протеолитических реакций, направленных на деградацию защитных белков хозяина. Протеолиз этих белков способствует повреждению различных тканей и облегчает дальнейшее распространение бактериальной инфекции [6].

Цель исследования – анализ данных литературных источников по созданию вакцины против GAS, изучение последних открытий в данной области, а также участия животных в распространении патогенного *S. pyogenes*.

**Материалы и методы.** Был проведён поиск и анализ статей отечественных и зарубежных авторов из различных баз данных электронных библиотек, таких как ScienceDirect, BMC, Ideas, КиберЛенинка, eLibrary.ru и др.

**Результаты и обсуждения.** В клинической практике принято считать, что источником заболевания и распространения GAS является исключительно человек. Изучив данные, мы выяснили, что домашние и сельскохозяйственные животные могут быть переносчиками болезнетворных штаммов *Streptococcus pyogenes* и являться причиной вспышек заболеваний среди населения.

В прошлом столетии учёный Ф. С. Джонс, написавший множество научных работ, посвященных патогенному гемолитическому *S. pyogenes*, выделил из носоглотки лошадей возбудителей скарлатины человека, а также обнаружил *S. pyogenes* у маститной коровы, ставший причиной заражения городка, жители которого употребляли заражённое молоко [7].

Учёные из Каирского университета провели в 2019 году похожий эксперимент, выделив из носоглоточного мазка больных собак и кошек тот же патоген. Из 115 обследованных домашних животных *S. pyogenes* был обнаружен у 11 (9,6%), из которых показатели изоляции среди собак и кошек составили 15 и 6,7% соответственно. Устойчивый к макролидам *S. pyogenes* был выделен от собак и кошек в следующих случаях: 10 и 5,3% соответственно [8].

Итак, мы делаем вывод, что данному заболеванию подвержен не только человек, но и животные, которые также могут быть причиной новых вспышек среди населения. Это выводит проблему создания вакцины совершенно на новый уровень и требует совместных усилий ветеринарной и гуманной медицины. Хотя ни одна вакцина против GAS не была одобрена для продажи на рынке за более чем 100 лет разработки вакцин против GAS, понимание патогенеза и передачи GAS значительно расширилось, что даёт детальное представление об основных патогенных белках, входящих в состав вакцины против GAS.

Для создания вакцины от различных штаммов GAS было выявлено несколько направлений реализации. При этом наиболее распространённой и одобренной является стратегия использования в качестве антигена вакцин против GAS патогенного белка M.

Несмотря на многочисленные подходы к разработке вакцины против *Streptococcus pyogenes* (GAS), стратегия использования M-протеина в качестве антигена остаётся наиболее распространённой и изученной. Это обусловлено тем, что M-протеин является основным фактором вирулентности GAS и играет ключевую роль в патогенезе инфекций, вызываемых этим микроорганизмом. M-протеин обладает выраженной иммуногенностью и способен индуцировать выработку нейтрализующих антител, которые предотвращают адгезию бактерий к клеткам хозяина и опсонизацию для фагоцитоза. Преимущества использования M-протеина в качестве антигена включают его высокую иммуногенность, способность вызывать защитный иммунный ответ и наличие большого количества серотипов, что позволяет создавать вакцины, охватывающие широкий спектр штаммов GAS. Однако существуют и ограничения, связанные с антигенной вариабельностью M-протеина и потенциальным риском развития аутоиммунных реакций, в частности ревматической лихорадки [9].

С начала 1980-х годов эпидемиологическое распространение GAS-инфекции претерпело значительные изменения в мире, особенно в отношении инвазивных GAS-инфекций, вызванных специфическими клонами M1T1, преимущественно встречающихся в большинстве развитых стран [10].

В группы населения с высоким риском заражения GAS входят дети школьного возраста и пожилые люди старше 65 лет, а также аборигены в тихоокеанских регионах. Кроме того, за последнее

десятилетие изменения в бактериальном геноме и вирулентности *S. pyogenes* сделали население более восприимчивым к заболеваниям, связанным с GAS, что привело к резкому увеличению числа его инвазивных инфекций, таких как скарлатина и импетиго. Следовательно, на фоне пандемии COVID-19 внезапное возобновление тяжёлых инвазивных инфекций GAS в странах с высоким уровнем дохода примерно в 4 раза выше уровней после COVID-19, чем уровни до COVID-19 [11].

В совокупности вышеописанные факторы способствуют развитию устойчивости *Streptococcus pyogenes* к антибиотикам. Как следствие, эффективность традиционной антибиотикотерапии при лечении GAS снижается. В связи с этим растущая сложность антибиотикотерапии постинфекционных осложнений требует разработки эффективной вакцины, направленной на предотвращение инфекции и тем самым снижающей потребность в применении антибиотиков.

Наблюдаемый рост устойчивости *Streptococcus pyogenes* к антибиотикам, ограничивающий возможности традиционной антибиотикотерапии, диктует необходимость разработки альтернативных стратегий борьбы с инфекцией. Создание эффективной вакцины представляется наиболее перспективным подходом, позволяющим преодолеть проблему антибиотикорезистентности и снизить бремя заболеваний, вызванных GAS [12].

Существует множество кандидатов на вакцину против GAS, выделенных за последнее десятилетие. Их можно разделить на несколько подгрупп:

А) Кандидаты, не содержащие М-белка:

а.1 одна субъединичная вакцина;

а.2 многокомпонентные субъединичные вакцины.

Б) Кандидаты с белком М:

б.1 субъединичная вакцина на основе N-концевых пептидов;

б.2 субъединичная вакцина на основе пептидов с консервативным С-повтором.

Аутоиммунные реакции, аллергенность и воспаления не смогли обеспечить безопасные и эффективные продукты против инфекции GAS, поскольку в качестве вакцинных антигенов использовались живые аттенуированные или инактивированные бактерии GAS. Следовательно, субъединичные вакцины – недавняя разработка в области вакцин, состоят из фрагментов патогенов (например, белков, гликопротеинов, пептидов или углеводов), патогена в качестве антигена, индуцирующего адаптивный и защитный иммунитет против болезней.

Субъединичные вакцины на основе пептидов используют минимальную микробную антигенную пептидную последовательность, полученную из патогенного белка, для стимуляции адаптивного иммунитета против патогена, устранения нежелательного воспаления, а также аллергических и/или аутоиммунных реакций. Таким образом, разработка субъединичных вакцин на основе пептидов имеет два ключевых этапа, включая идентификацию и отбор эпитопов, а также повышение низкой иммуногенности.

Белки М, преобладающий фактор вирулентности инфекций GAS, являются наиболее распространёнными патогенными антигенами вакцин-кандидатов GAS как на доклинической, так и на клинической фазе. Другие вакцины-кандидаты, находящиеся на доклинических испытаниях, содержат многочисленные факторы вирулентности, отличные от белка М, такие как различные ферменты, эритрогенные токсины и капсульная кислота. Более того, многочисленные факторы вирулентности (например, различные ферменты, эритрогенные токсины и капсульная кислота) классифицируются как не-М-белковые антигены, запуская индукцию мощного иммунитета против GAS в доклинических исследованиях.

Факторы вирулентности не-М-белка способствовали многочисленным доклиническим испытаниям на различных животных моделях против заражения GAS. Углеводы группы А расположены на клеточной стенке бактерий GAS и используются в качестве основного единственного антигена белка, отличного от М, при разработке вакцины против GAS. Учёные разработали вакцину-кандидат, в основе которой лежит трирамнозил-липопептид, содержащий одну повторяющуюся углеводную единицу. Разработана вакцина-кандидат на основе трирамнозил-липопептида GAS, конъюгированного с универсальным Т-хелперным эпитопом PADRE (пан-DR-хелперным Т-лимфоцитарным эпитопом) и липидным пептидным адъювантом. Вакцина эффективно индуцировала выработку антител.

Современные исследования по разработке вакцин-кандидатов против GAS, не содержащих М-белок, всё чаще ориентированы на использование комбинаций антигенов, отличных от М-белка. Предполагается, что такой подход может обеспечить более широкий спектр защиты от различных серотипов GAS и повысить эффективность вакцинации.

К ним относится вакцина Combo#5, состоящая из комбинации антигенов: стрептолизина О (SLO), стрептококковой цистеиновой протеазы (SpyCEP), поверхностного белка С5а пептидазы (SCPA), аргининдезаминазы и триггерного фактора, выделенных из *Streptococcus pyogenes*. Вакцина Spy7 представляет собой многокомпонентную конструкцию, содержащую семь различных антигенов *Streptococcus pyogenes*: пептидазу С5а, олигопептидсвязывающий белок, пуллуланазу, нук-

леозидсвязывающий белок, гипотетический мембраносвязанный белок Spy0762, белок клеточной поверхности Spy0651 и SpyAD. Иммуногенность вакцины усилена адъювантом Фрейнда. 5CP – пятикомпонентная вакцина, включающая сортазу А (SrtA), SCPA, SpyAD, SpyCEP и SLO. VAX-A1 – мультивалентная вакцина, не содержащая М-белок и состоящая из SpyAD-GAC PR, SCPA и SLO. Внутривенное введение VAX-A1 мышам стимулировало системный иммунный ответ без признаков аутоиммунной реакции, что указывает на потенциальную возможность широкой защиты от GAS [7; 10; 12].

**Выводы.** Инфекции, вызываемые *Streptococcus pyogenes* (GAS), представляют собой глобальную проблему здравоохранения. В странах с низким уровнем дохода наблюдается повышенная смертность от GAS-инфекций, обусловленная трудностями в диагностике и лечении. Примечательно, что с 2021 года в ряде стран с высоким уровнем дохода также зарегистрированы внезапные вспышки GAS-инфекций с высокой смертностью среди детей школьного возраста. Разрабатываемые вакцины против GAS в основном основаны на М-протеине, хотя исследуются и другие антигены. Доклинические и клинические исследования, проведённые за последнее десятилетие, указывают на то, что вакцины на основе М-белка обладают более высоким потенциалом по сравнению с вакцинами, не содержащими М-белок.

Одним из перспективных подходов к созданию вакцин против *Streptococcus pyogenes* является использование субъединичных пептидных вакцин. Эти вакцины содержат минимальный набор пептидов (например, J8, J14 и P145), полученных из М-белка, и характеризуются благоприятным профилем безопасности, снижая риск аутоиммунных реакций и воспалений по сравнению с традиционными вакцинами. Другим преимуществом является способность вызывать системный и длительный иммунный ответ.

Однако субъединичные пептидные вакцины обладают относительно низкой иммуногенностью, что требует применения адъювантов для стимуляции адекватного адаптивного иммунного ответа. Несмотря на это ограничение, результаты доклинических и ранних клинических исследований свидетельствуют о безопасности и потенциальной эффективности вакцин этого типа. Прогресс в доклинической разработке многообещающих вакцин-кандидатов на различных моделях животных контрастирует с трудностями, возникающими на клиническом этапе. К этим трудностям относятся отсутствие надёжных иммунологических маркеров, предсказывающих защиту у человека, ограниченная релевантность моделей на животных, высокая генетическая гетерогенность *S. pyogenes* и опасения по поводу аутоиммунных побочных эффектов. Решение этих проблем и создание эффективной универсальной вакцины против GAS потребует масштабных международных усилий, направленных на всестороннюю поддержку доклинических и клинических исследований.

***Список источников***

1. Каганов Б. С., Костинов М. П., Медуницын Н. В. [и др.] Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья: монография / под ред. Баранова А. А., Семенова Б. Ф. М. : ООО «ИнформПресс-94», 2001. 338 с. ISBN 5-93851-009-0.

2. Пименов Н. В., Смирнова Е. А., Иванникова Р. Ф. Субъединичные бактерийные вакцины в ветеринарии // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2023. № 1. С. 61–72. DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202301006. EDN CQHLWX.

3. Пименов Н. В., Лаптев С. В., Пермякова К. Ю. [и др.] Роль нейтрофильных гранулоцитов и катионных белков в качестве биомаркеров тяжести течения инфекционных и неинфекционных заболеваний животных // Международный вестник ветеринарии. 2023. № 4. С. 37–48. DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.4.37. EDN BEIXXM.

4. Ремизова Е. В., Лощинин М. Н., Горбатов А. В. [и др.] Иммуногенность экспериментальной ассоциированной вакцины против маститов коров // Ветеринарная патология. 2022. № 1(79). С. 56-61. DOI 10.25690/VETPAT.2022.57.58.005. EDN BBZVHH.

5. Ряпис Л. А., Брико Н. И., Ещина А. С., Дмитриева Н. Ф. Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики / под ред. Н. И. Брико. М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 196 с. ISBN 978-5-8948-1773-6.

6. Barnett T. C., Cole J. N., Rivera-Hernandez T. [et al.] Streptococcal toxins: role in pathogenesis and disease // Cellular microbiology. 2015. Vol. 17 (12). P. 1721–1741. DOI 10.1111/cmi.12531.

7. Fan J., Toth I., Stephenson R. J. Recent Scientific Advancements towards a Vaccine against Group A Streptococcus // Vaccines. 2024. Vol. 12 (3). 272. DOI 10.3390/vaccines12030272.

8. *Streptococcus pyogenes*: Basics Biology to Clinical Manifestations [Internet] / Editors: Ferretti J. J., Stevens D. L., Fischetti V. A. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. PMID: 26866208.

9. Gouveia C., Bajanca-Lavado M. P., Mamede R. [et al.] Sustained increase of paediatric invasive *Streptococcus pyogenes* infections dominated by $M1_{UK}$ and diverse *emm*12 isolates // Eurosurveillance. 2023. Vol. 28, Is. 36. 2300427. DOI 10.2807/1560-7917.es.2023.28.36.2300427.

10. Nitzsche R., Rosenheinrich M., Kreikemeyer B., Oehmcke-Hecht S. *Streptococcus pyogenes* Triggers Activation of the Human Contact System by Streptokinase // Infection and Immunity. 2015. Vol. 83, № 8. P. 3035–3042. DOI 10.1128/IAI.00180-15.

11. Efstratiou A., Lamagni T. L. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes* / Editors: Ferretti J. J., Stevens D. L., Fischetti V. A. // In: *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. PMID: 26866237.

12. Shannon B. A., McCormick J. K., Schlievert P. M. Toxins and Superantigens of Group A Streptococci // Microbiology Spectrum. 2019. Vol. 7, № 1:10.1128/microbiolspec.gpp3-0054-2018. DOI 10.1128/microbiolspec.gpp3-0054-2018.

***References***

1. Kaganov B. S., Kostinov M. P., Medunitsyn N. V. [i dr.] Vakcinoprofilaktika pri narushenii zdorov'ya: monografiya / pod red. Baranova A. A., Semenova B. F. M. : OOO «InformPress-94», 2001. 338 s. ISBN 5-93851-009-0.

2. Pimenov N. V., Smirnova E. A., Ivannikova R. F. Sub"edinichnye bakterijnye vakciny v veterinarii // Veterinariya, zootekhniya i biotekhnologiya. 2023. № 1. S. 61–72. DOI 10.36871/vet.zoo.bio.202301006. EDN CQHLWX.

3. Pimenov N. V., Laptev S. V., Permyakova K. Yu. [i dr.] Rol' nejtrofil'nyh granulocitov i kationnyh belkov v kachestve biomarkerov tyazhesti techeniya infekcionnyh i neinfekcionnyh zabolevanij zhivotnyh // Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii. 2023. № 4. S. 37–48. DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.4.37. EDN BEIXXM.

4. Remizova E. V., Loshchinin M. N., Gorbatov A. V. [i dr.] Immunogennost' eksperimental'noj associirovannoj vakciny protiv mastitov korov // Veterinarnaya patologiya. 2022. № 1(79). S. 56-61. DOI 10.25690/VETPAT.2022.57.58.005. EDN BBZVHH.

5. Ryapis L. A., Briko N. I., Eshchina A. S., Dmitrieva N. F. Streptokokki: obshchaya harakteristika i metody laboratornoj diagnostiki / pod red. N. I. Briko. M. : OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2009. 196 s. ISBN 978-5-8948-1773-6.

6. Barnett T. C., Cole J. N., Rivera-Hernandez T. [et al.] Streptococcal toxins: role in pathogenesis and disease // Cellular microbiology. 2015. Vol. 17 (12). P. 1721–1741. DOI 10.1111/cmi.12531.

7. Fan J., Toth I., Stephenson R. J. Recent Scientific Advancements towards a Vaccine against Group A Streptococcus // Vaccines. 2024. Vol. 12 (3). 272. DOI 10.3390/vaccines12030272.

8. *Streptococcus pyogenes*: Basics Biology to Clinical Manifestations [Internet] / Editors: Ferretti J. J., Stevens D. L., Fischetti V. A. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. PMID: 26866208.

9. Gouveia C., Bajanca-Lavado M. P., Mamede R. [et al.] Sustained increase of paediatric invasive *Streptococcus pyogenes* infections dominated by $M1_{UK}$ and diverse *emm*12 isolates // Eurosurveillance. 2023. Vol. 28, Is. 36. 2300427. DOI 10.2807/1560-7917.es.2023.28.36.2300427.

10. Nitzsche R., Rosenheinrich M., Kreikemeyer B., Oehmcke-Hecht S. *Streptococcus pyogenes* Triggers Activation of the Human Contact System by Streptokinase // Infection and Immunity. 2015. Vol. 83, № 8. P. 3035–3042. DOI 10.1128/IAI.00180-15.

11. Efstratiou A., Lamagni T. L. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes* / Editors: Ferretti J. J., Stevens D. L., Fischetti V. A. // In: *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. PMID: 26866237.

12. Shannon B. A., McCormick J. K., Schlievert P. M. Toxins and Superantigens of Group A Streptococci // Microbiology Spectrum. 2019. Vol. 7, № 1:10.1128/microbiolspec.gpp3-0054-2018. DOI 10.1128/microbiolspec.gpp3-0054-2018.

***Сведения об авторах***

**Екатерина Александровна Смирнова** – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры иммунологии и биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина», spin-код: 1382-9785.

**Регина Фановна Иванникова** – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры иммунологии и биотехнологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина», spin-код: 2767-5300.

**Максим Викторович Сыроватский** – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, доцент кафедры кор-

мления и кормопроизводства, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина», spin-код: 7396-3044.

***Information about the authors***

**Ekaterina A. Smirnova** – Candidate of Biological Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Immunology and Biotechnology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA by K. I. Skryabin", spin-code: 1382-9785.
**Regina F. Ivannikova** – Candidate of Biological Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Immunology and Biotechnology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA by K. I. Skryabin", spin-code: 2767-5300.
**Maksim V. Syrovatskiy** – Candidate of Agricultural Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Feeding and Feed Production, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA by K. I. Skryabin", spin-code: 7396-3044.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.