НАУКА И ПРАКТИКА

Научный обзор
https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

Эффекторные молекулы стрептококков как перспективные противоопухолевые средства: плюсы и минусы

Суворов А.Н.[1, 2]✉, **Цапиева А.Н.**[1], **Чернов А.Н.**[1, 3]✉

[1]Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
[3]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Онкологические заболевания остаются одной из основных причин инвалидности и смертности населения во всём мире. К наиболее злокачественным типам рака относятся опухоли поджелудочной железы, печени и головного мозга. Современные методы терапии (в том числе химиолучевая, таргетная, иммунная терапия) не позволяют добиться желаемой эффективности у этой группы пациентов. В этой связи необходимы новые подходы для терапии онкологических заболеваний.

Целью обзора явилось обсуждение механизмов противоопухолевого действия *Strepococcus pyogenes* и других видов стрептококков, а также рассмотрение их опухольстимулирующих эффектов и существующих при этом ограничений.

В обзоре рассмотрено современное состояние проблемы использования бактериальной онкотерапии с участием стрептококков группы А (в частности, *S. pyogenes*). Обсуждается участие факторов патогенности *S. pyogenes:* М-белка, экзотоксинов: стрептолизинов S, O, суперантигенов, аргининдеиминазы и др., а также молекулярные механизмы, опосредованные клетками иммунной системы организма-носителя. Собственные данные авторов показывают, что для *S. pyogenes* обнаружена селективная опосредованная М-белком цитолитическая активность в отношении опухолевых клеток глиомы С6 и аденокарциномы поджелудочной железы и её отсутствие на нормальных фибробластах. Кратко суммируются данные по доклиническому и клиническому применению полученного на основе стрептококков препарата ОК-432 для терапии онкологических заболеваний. Обсуждаются и опухоль-ассоциированные свойства стрептококков (индукция секреции цитокинов, пролиферации, миграции и ангиогенеза эпителиальных клеток сосудов, образование внеклеточных ловушек нейтрофилов из микроокружения опухоли), обусловленные их взаимодействием с клетками иммунной системы организма-опухоленосителя.

Заключение. Представленные в обзоре научные данные убедительно показывают, что *S. pyogenes* могут при участии факторов патогенности непосредственно оказывать противоопухолевое действие на раковые клетки. Однако стрептококковую вакцину следует применять с осторожностью, учитывая индивидуальные особенности иммунной системы пациента, поскольку *S. pyogenes* могут оказывать и эффекты противоположного характера, требующие дальнейших исследований.

Ключевые слова: *обзор, Strepococcus pyogenes, противоопухолевые механизмы, факторы патогенности, иммунная система, опухоль-ассоциированные механизмы, онколитические эффекты, бактериальные противоопухолевые препараты*

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Государственного задания № 075-00397-25-00.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Суворов А.Н., Цапиева А.Н., Чернов А.Н. Эффекторные молекулы стрептококков как перспективные противоопухолевые средства: плюсы и минусы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2025;102(2):223–238.
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638
EDN: https://www.elibrary.ru/NXCMRV

© Суворов А.Н., Цапиева А.Н., Чернов А.Н., 2025

JOURNAL OF MICROBIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND IMMUNOBIOLOGY. 2025; 102(2)
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

Review
https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

Streptococcal effective molecules as promising anticancer agents: *pros* and *cons*

Alexander N. Suvorov[1, 2]✉, Anna N. Tsapieva[1], Alexander N. Chernov[1, 3]✉

[1]Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;
[2]Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
[3]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract
Oncological diseases remain the main cause of death and disability of the population worldwide. The most malignant types of cancer include of pancreas, liver and brain tumors. Modern methods of therapy (including chemoradiation, targeted and immune therapy) do not allow achieving the desired effectiveness in this group of patients. In this regard, new approaches to the treatment of oncological diseases are needed.
The **aim** of this review was to discuss the mechanisms of anticancer action of *Strepococcus pyogenes* and other streptococcal species, as well as to consider their cancer-stimulating effects and their limitations.
The review considers the current state of the problem of using bacterial oncotherapy involving streptococci A group (in particular, *S. pyogenes*). The involvement of *S. pyogenes* pathogenicity factors is discussed: M-protein, exotoxins: streptolysins S, O, superantigens, arginine deiminase, etc., as well as molecular mechanisms mediated by the host immune system cells. The authors' own data show that *S. pyogenes* exhibits selective M-protein-mediated cytolytic activity against C6 glioma and pancreatic adenocarcinoma (Panc) tumor cells and no activity against normal fibroblasts. The data on preclinical and clinical application of the streptococcal-based medicine OK-432 for the therapy of oncological diseases are briefly summarized. Tumor-associated properties of streptococci (induction of cytokine storm, proliferation, migration and angiogenesis of vascular epithelial cells, formation of neutrophil extracellular traps in the tumor microenvironment) caused by their interaction with immune cells of the tumor-bearing organism are also discussed.
Conclusion. The research data presented in this review convincingly demonstrate that *S. pyogenes*, with the participation of pathogenicity factors, can directly exert an antitumor effect on cancer cells. However, it should be noted the streptococcal vaccine should be used with caution, taking into account the individual characteristics of the patient's immune system, since *S. pyogenes* can also have effects of the opposite nature, requiring further research.

Keywords: *review, Strepococcus pyogenes, antitumor mechanisms, pathogenicity factors, immune system, cancer-associated mechanisms, oncolytic effects, bacterial antitumor drugs*

Funding source. This research was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, No. 075-00397-25-00.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Suvorov A.N., Tsapieva A.N., Chernov A.N. Streptococcal effective molecules as promising anticancer agents: *pros* and *cons*. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2025;102(2):223–238.
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638
EDN: https://www.elibrary.ru/NXCMRV

Введение

Онкологические заболевания являются одной из основных причин инвалидности и смертности населения во всём мире, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака (Globocan), в мире в 2022 г. зарегистрировано 19 976 499 новых случаев заболеваний раком, из которых 9 743 832 закончились летальным исходом (48,8%)[1]. К 2045 г. заболеваемость и смертность от рака увеличатся на 55% и достигнут 31,0 и 16,7 млн случаев соответственно.

Научные достижения последнего времени в биологии, медицине и онкологии ознаменовались открытием раковых стволовых клеток, горизонтальным переносом генетической информации (мобильные генетические элементы), появлением новых генетических методов диагностики: полногеномного и полноэкзомного секвенирования. Эти и другие достижения способствовали изменению парадигмы лечения с когортной на индивидуальную, что привело к появлению новых научных направле-

[1] International Agency for Research of Cancer (Globocan). URL: https://globocan.iarc.fr

© Suvorov A.N., Tsapieva A.N., Chernov A.N., 2025

ний: таргетной и иммунотерапии, которые вселили надежду на излечение многих типов рака [2, 3].

С другой стороны, все эти успехи в онкологии вызвали новые проблемы, связанные с установлением молекулярно-клеточной гетерогенности опухолей, развитием множественной лекарственной устойчивости раковых клеток к проводимой терапии, её высокой токсичности для нормальных тканей, клеток и участием в прогрессии рака клеток опухолевого микроокружения [4, 5]. Указанные препятствия потребовали переосмысления существующих методов лечения и поиска новых терапевтических подходов для онкологических заболеваний.

Использование живых бактерий, селективно колонизирующих опухоль, представляет собой перспективное направление для терапии рака, которое позволяет преодолеть многие проблемы [6]. В отличие от большинства терапевтических средств, бактерии обладают многочисленными механизмами, направленными на ингибирование роста опухолей. Микроорганизмы селективно колонизируют опухоли и размножаются внутри них, где они инициируют противоопухолевые иммунные реакции, что, в итоге, увеличивает продолжительность жизни после системной инфекции в опухолевых моделях у животных [7]. Например, атенуированный более чем в 10 000 раз штамм *Salmonella typhimurium* VNP20009 в сравнении со штаммом дикого типа имеет соотношение колонизации опухоль : печень > 1000 : 1 и проявляет в титрах 1×10^4–3×10^6 cfu/мышь) сильное ингибирующее действие (57–95%) на рост Lox, DLD-1, A549, WiDr, HTB177, MDA-MB-231 и B16F10 опухолей человека и развитие лёгочных метастазов в опухолевых моделях у мышей [8, 9]. Кроме того, такие бактерии можно дополнительно запрограммировать с помощью простых или сложных генетических и биоинженерных методов для синтеза и опухольселективной доставки противоопухолевых препаратов [10]. К примеру, использование бактерий в качестве транспортных векторов может увеличить слабое проникновение в опухоль и активность химиопрепаратов, одновременно снижая их системную токсичность для организма. Бактерии можно использовать для целенаправленной «доставки» к опухолям химиопрепаратов, цитокинов, иммуномодуляторов, ферментов, пролекарств или малых интерферирующих РНК [6]. Кроме того, сами бактерии могут синтезировать противоопухолевые ферменты, например L-аспарагиназу или метионин-гамма-лиазу [11, 12].

Подвижность является важным свойством и позволяет бактериям проникать глубже в опухолевую ткань. В отличие от пассивного распределения и ограниченного проникновения химиопрепаратов, бактерии являются сложными живыми организмами, которые могут получать энергию из окружающей среды и преобразовывать её в кинетическую энергию

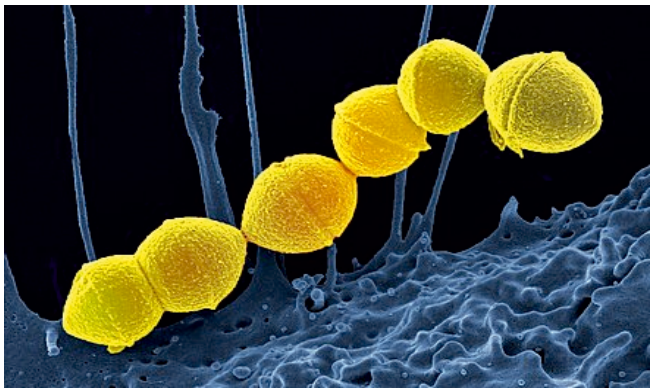

Рис. 1. Электронная микрофотография *S. pyogenes*.
Источник: Streptococcus pyogenes.
URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Streptococcus_pyogenes

движения, что позволяет им самостоятельно передвигаться вглубь новообразования [13]. Микроорганизмы способны влиять на микроокружение опухоли и продуцировать собственные онколитические метаболиты (пептиды, бактериоцины), что делает эти микробы привлекательным подходом для терапии рака [14]. Лечение с помощью живых бактерий может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими онкологическими методами. К онколитическим бактериям относятся *Bifdobacteria, Clostridium, Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium, Streptococcus bovis* и *S. pyogenes* (**рис. 1**) [14].

Поскольку *S. pyogenes* являются группой микроорганизмов, служащей причиной развития у человека частой патогенной формы стрептококковой инфекции группы А и одним из объектов, изучаемых в отделе молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, эти бактерии и были выбраны в качестве ключевого объекта для обсуждения в данном обзоре его противоопухолевых свойств.

Целью обзора явилось обсуждение механизмов противоопухолевого действия *S. pyogenes* и других видов стрептококков, а также рассмотрение их опухоль-стимулирующих эффектов и существующих при этом ограничений.

Противоопухолевые механизмы *Streptococcus pyogenes*

С 1891 г., когда доктор W. Coley впервые использовал вакцину на основе живых *S. pyogenes* и *Serratia marcescens* для лечения 10 пациентов с терминальной остеосаркомой и предположил связь между развитием лихорадки и уменьшением размеров опухоли [15], было изучено и отобрано несколько бактериальных штаммов для тестирования на пациентах. Для того чтобы понять патогенетические механизмы воздействия *S. pyogenes* на опухолевые клетки, необходимо рассмотреть ассоциированные факторы патогенности этих микроорганизмов.

JOURNAL OF MICROBIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND IMMUNOBIOLOGY. 2025; 102(2)
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

Факторы патогенности

Для *S. pyogenes* обнаружено более 40 факторов патогенности [16]. Все они могут быть разделены на связанные с микробной клеткой и внеклеточные.

Клетка стрептококка окружена клеточной стенкой, образованной полимером пептидогликаном, состоящим из N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты и ковалентно связанными с ними тейхоевыми и липотейхоевой кислотами [17]. С клеточной стенкой соединены белковые и полисахаридные компоненты (**рис. 2**) [18].

К полисахаридам клеточной стенки относятся также карбоксигидратные антигены, образованные группоспецифическим полисахаридом-А, различия структуры которого положены в основу классификации стрептококков [20]. Среди белков клеточной стенки основным фактором патогенности является М (Emm) белок, который обеспечивает устойчивость *S. pyogenes* к фагоцитозу и размножение в крови [21].

Авторами статьи показано, что как дикий *GUR*, так и мутантный по М-белку *GURSA1* штаммы (10^6 CU/мл) оказывали *in vitro* цитотоксический эффект на клетки глиомы С6 с использованием системы xCELLigence (**рис. 3**) [22, 23].

Данные рис. 3 показывают, что штаммы стрептококков *GUR, GURSA1* продемонстрировали быстрое и сильное онколитическое действие в отношении клеток глиомы С6. Штаммы *GUR* и *GURSA1 S. pyogenes* оказывали самые медленные цитотоксические эффекты на клетках глиомы С6 с самыми высокими показателями ингибирования клеток — 81,8 и 79,3% через 4 и 6 ч соответственно. Более того, цитотоксический эффект штаммов *GUR* и *GURSA1 S. pyogenes* немного увеличивался с течением времени, достигая показателей ингибирования роста 85,0 и 81,5% соответственно через 8 ч [22]. Аналогичные результаты были получены при тестировании штаммов *GUR* и *GURSA1 S. pyogenes* в реальном времени на клетках аденокарциномы поджелудочной железы (Panc) мыши (**рис. 4**) [23].

Результаты, представленные на рис. 3, 4, показывают, что оба штамма ингибировали рост клеток глиомы С6 и Panc, причём действие штамма *GURSA1* было несколько слабее, чем *GUR,* что подтверждает наличие цитотоксического эффекта, обусловленного наличием М-белка как фактора патогенности. Вместе с тем оба штамма не оказывали цитотоксических эффектов на клетки нормальных фибробластов в режиме реального времени (**рис. 5**) [23].

S. pyogenes синтезируют не один М-белок, а существуют по крайней мере до 4 групп М-белков: FG I (*Mrp*); FG II, М-белок и Н-белок; FG III (*Enn*); и FG IV (М-белок). Белки М и Enn образуют 2 группы с 9 подгруппами, а белки Mrp — 4 группы с 10 подгруппами (**рис. 6**) [24].

Известно, что М-белки состоят из α-спиральных фибрилл диаметром 50–60 нм, расположенных на клеточной стенке бактерий. Эти протеины имеют суперспирализованную структуру и могут формировать димеры с разной длиной полипептидной цепи (**рис. 7**) [25].

М-белки, как факторы патогенности, способствуют устойчивости *S. pyogenes* к фагоцитозу макрофагами и воздействию антител организма-хозяина [26]. М-белки могут связывать протеины плазмы крови: иммуноглобулины G и A (Fc-фрагменты), фибриноген, фибронектин, альбумин, плазминоген, C4b-связывающий белок (C4BP), фактор-Н и белки комплемента [19]. Взаимодействие М-белка с факторами плазмы влияет на адгезивные и инвазивные

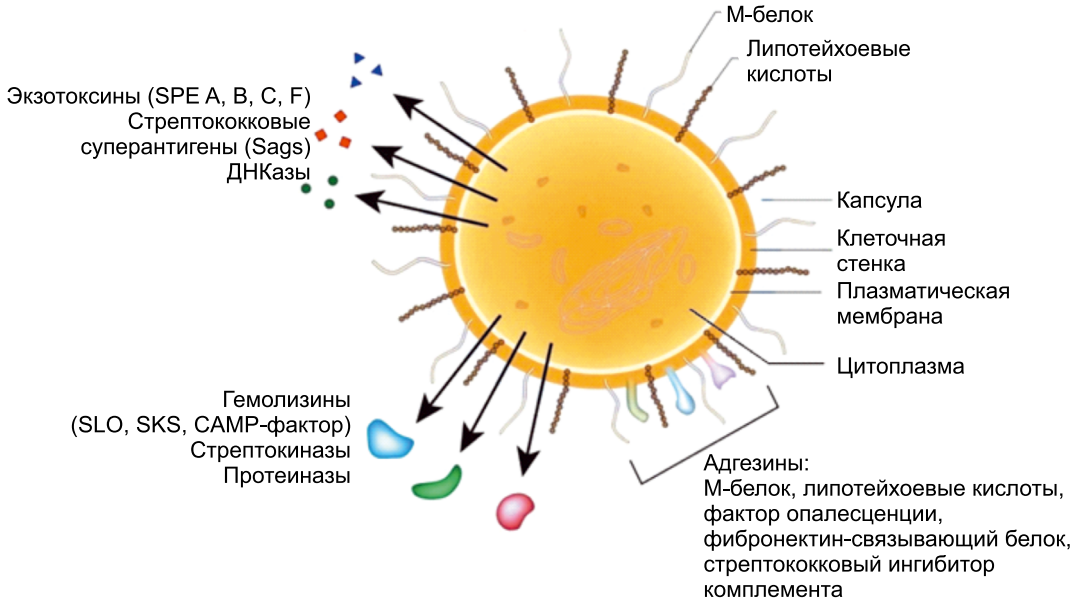

Рис. 2. Структура клетки стрептококка и основных биологически активных продуктов *S. pyogenes* [19].

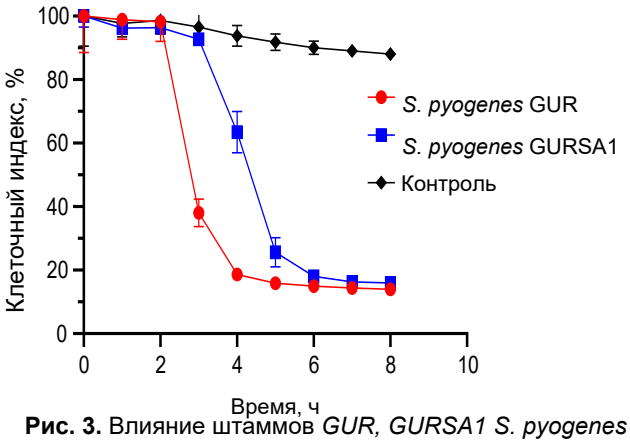

Рис. 3. Влияние штаммов *GUR, GURSA1 S. pyogenes* на клетки C6 в реальном времени по данным xCELLigence [24].

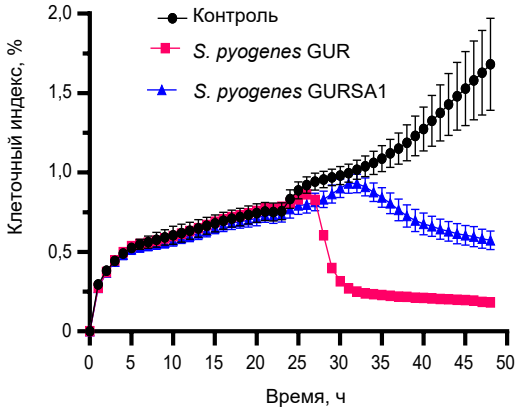

Рис. 4. Влияние штаммов *GUR, GURSA1 S. pyogenes* на клетки Panc в реальном времени, по данным xCELLigence [23].

свойства *S. pyogenes,* а также через изменение коагуляционной способности крови опосредовано — на жизнеспособность раковых клеток. Это подтверждается тем, что состояние гиперкоагуляции крови, как компонента опухолевого микроокружения, способствует прогрессии опухолей [27].

Остальные факторы патогенности *S. pyogenes* изучены в меньшей степени. К ним относятся: экзотоксины стрептолизины S, O, суперантигены, сериновая и цистеиновая протеиназы, стрептокиназа, аргининдеиминаза, эндо-β-N-ацетилглюкозаминидаза, никотинамиддинуклеотидаза и др. [19]. Например, аргининдезаминаза (ADI) состоит из 2 доменов, первый из которых образован 5 участками ββαβ, повторяющимися вокруг псевдо-5-кратной оси, содержащей активный центр. Второй домен представляет 4-доменную спиральную цепь (**рис. 8**).

ADI впервые была выделена из штамма Su (3 мкг/мл), способного подавлять рост трансформированных клеток фибробластов BALB/3T3 [29]. ADI локализуется в клеточной стенке *S. pyogenes*, тогда как у *S. suis* этот же фермент присутствует в мембранной фракции клеток. Её активность свя-

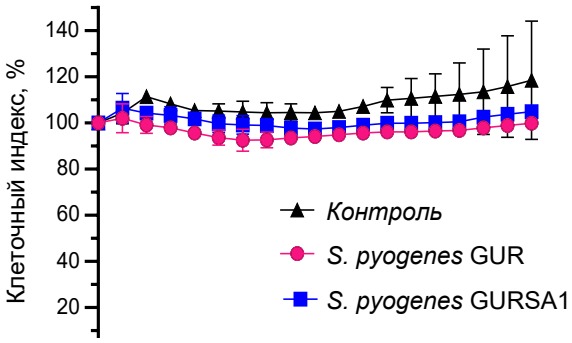

Рис. 5. Воздействие штаммов *GUR, GURSA1 S. pyogenes* на нормальные клетки фибробластов в реальном времени, по данным xCELLigence [23].

зана со способностью превращать аргинин в аммиак и цитруллин [30]. С другой стороны, утилизация аргинина усиливает пролиферацию и рост некоторых типов опухолей, например, меланомы, гепатоцеллюлярной карциномы и рака предстательной железы. Дефицит аргинина индуцирует остановку цикла в G_1-фазе раковых клеток, активацию в них генов mTOR- и GCN2-киназы, которые

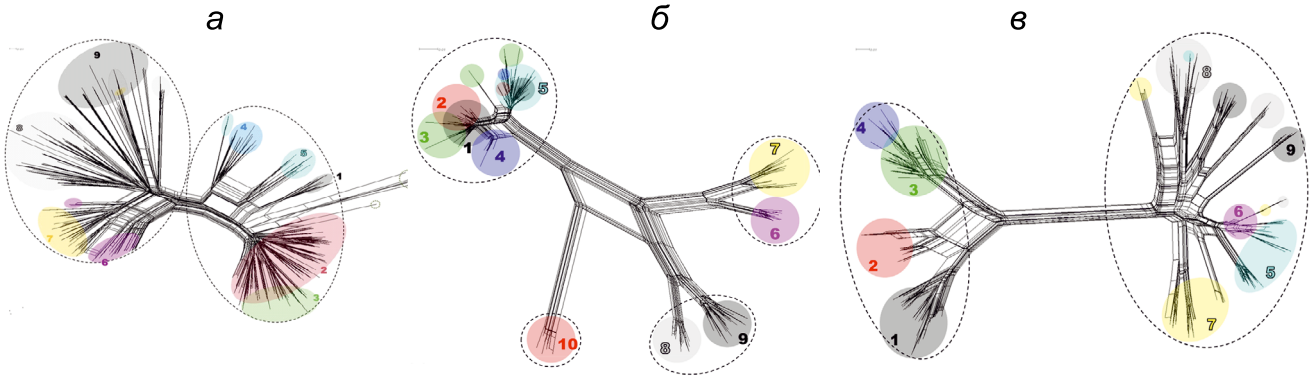

Рис. 6. Генетический сетевой анализ SplitsTree, включающий 537 генетических последовательностей с выделением кластеров М-белков [24].

а — М-белок; *б* — Mrp (221 последовательность); *в* — Enn белок (262 последовательности). Чёрные пунктирные эллипсы обозначают две группы М-белков, зеленые пунктирные эллипсы — химерные М-белки, а цветные эллипсы обозначают подгруппы М-белков.

JOURNAL OF MICROBIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND IMMUNOBIOLOGY. 2025; 102(2)
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

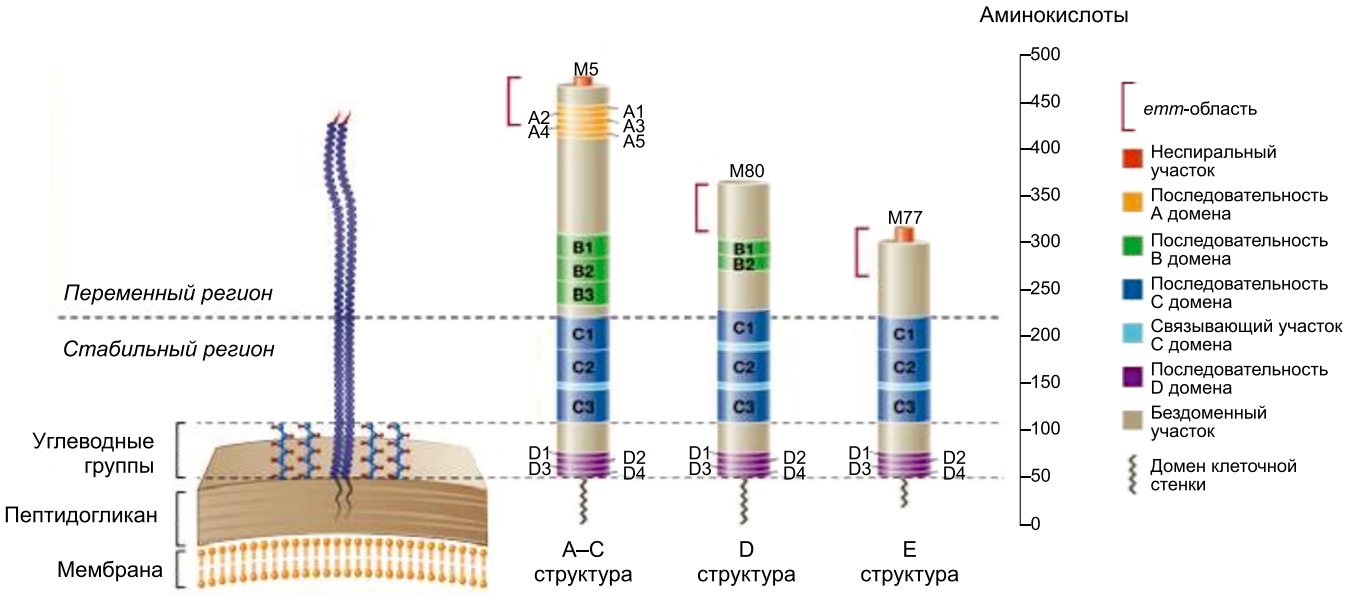

Рис. 7. Три M-белка (M5, M80 и M77) [25].

Длина белка M и размер повторяющихся и неповторяющихся доменов показаны в масштабе. Структуры A–C emm-типов представляют самые длинные M-белки с гипервариабельным доменом из 230 остатков. Белки D и E обладают гипервариабельным доменом из 150 и 100 остатков соответственно. Повторы «A» отсутствуют в подавляющем большинстве M-белков, имеющих D и E структуры. Повторы «B» присутствуют в большинстве A–C и D emm-типов, но отсутствуют в E-M-содержащих M-белках.

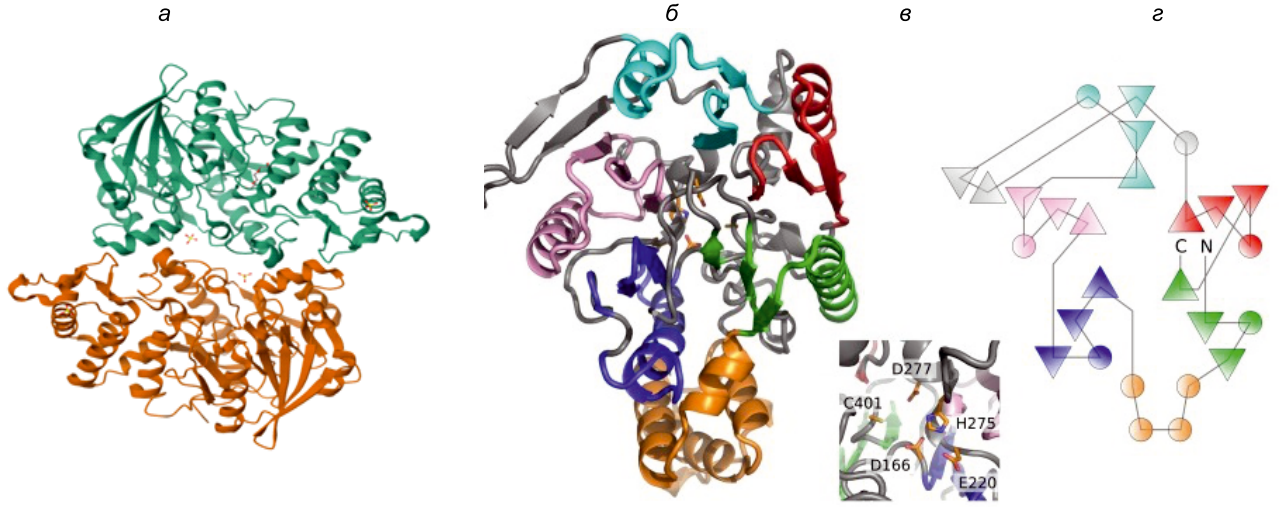

Рис. 8. Структура ADI *S. pyogenes* (*а*); кристаллическая структура из различных участков, обозначенных разными цветами (*б*); остатки активного центра ADI (*в*) и топологическая схема ADI (*г*) [28].

запускают аутофагию и апоптоз [31, 32]. T. Fiedler и соавт. изучили эффективность терапии ADI (3,5–350,0 мЕД/мл) и её комбинаций с цитостатическими препаратами: хлорохином (5 и 20 мкМ), субероиланилидом гидроксамовой кислоты (SAHA; 0,25 и 0,5 мкМ) или паломидом 529 (двойной ингибитор TORC1/TORC2; 7,5 мкМ) для ингибирования роста 12 линий клеток глиобластомы (ГБМ) *in vitro* и *in vivo* на самцах NMRI Foxn1nu мышей массой 20–25 г [33]. Применение ADI ингибировало рост ГБМ в 50% протестированных линий (**рис. 9**).

На клеточных линиях, для которых ADI снижала пролиферацию клеток, были протестированы её комбинации с химиопрепаратами. На клетках HROG02, HROG05 и HROG10 66% ГБМ наблюдались синергические эффекты с ингибированием роста до 70% при использовании комбинации ADI с Palomid 529. Аналогичные противоопухолевые эффекты (гибель клеток на 60%) были установлены после добавления хлорохина к ADI. Причиной противоопухолевых эффектов ADI было эпигенетическое подавление генов пути синтеза аргинина (аргининосукцинатсинтетазы *ASS1* и аргининосукцинатлиазы *ASL*). На модели *in vivo* ADI (250 ЕД/кг массы) и его комбинация с SAHA (25 мг/кг массы) ингибировали на 70% размеры

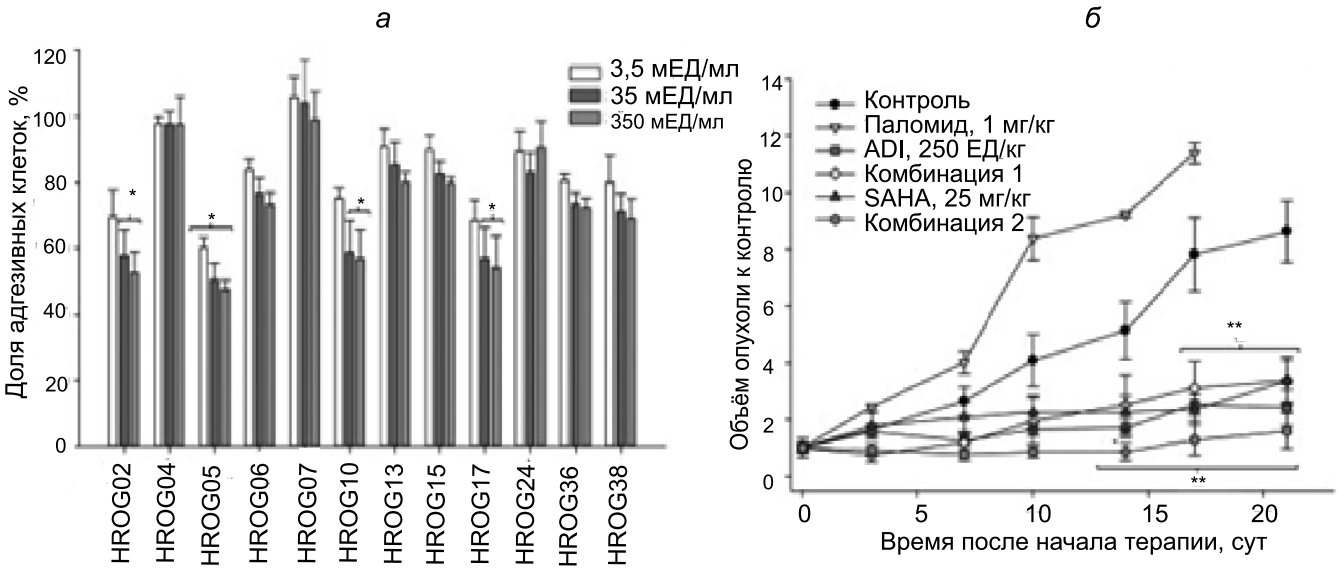

Рис. 9. Окрашивание кристаллическим фиолетовым клеток ГБМ после 72 ч инкубации с ADI (*а*) и кривая роста опухоли (*б*).

Объёмы опухолей даны как x-кратное увеличение по сравнению с 0 днем [33].

опухоли гетеротрансплантата HROG05 по сравнению с контролем (рис. 9, *б*) [32].

C. Maletzki и соавт. обнаружили, что ADI (35 мЕД/мл) индуцировала экспрессию генов белков теплового шока и метаболизма аргинина (ASS1, ASL, ArgI, CPSI, OTC) в клетках HROG02, HROG05, HROG52, HROG63 ГБМ пациентов (**рис. 10**) [34]. Как в предыдущей работе, применение ADI стимулировало аутофагию и старение опухолевых клеток. Комбинации ADI с куркумином, ресвератролом, хинакрином и сорафенибом в течение 3 сут усиливали цитотоксичность фермента за счёт активации аутофагии.

К другим факторам патогенности *S. pyogenes* относятся холестеринзависимые цитолизины и стрептолизин O (SLO). S.C. Feil и соавт. определили трёхмерную структуру этого фермента (**рис. 11**) [35]. Молекула SLO состоит из 571 аминокислоты и образует 4 домена, имеющие β-складчатую структуру. Первый N-концевой домен (70 аминокислот) отщепляется в результате протеолиза стрептококковыми протеазами после секреции. Помимо доменов, SLO содержит 2 трансмембранные области TMH1 (остатки 259–288) и TMH2 (остатки 359–386), имеющие α-спиральную структуру. SLO также включает 11-аминокислотную последовательность ECTGLAWEWWR, богатую остатками триптофана, которая способствует встраиванию молекулы в мембраны клеток [35]. В результате олиго- и полимеризации SLO формируют крупные поры в клеточных мембранах. Эти механизмы приводят к структурному повреждению, сильному истощению АТФ и гибели клеток по типу некроза. Следовательно, данный механизм действия SLO можно использовать для цитолиза опухолевых клеток. В этой связи C. Gruber и соавт. с помощью транссплайсинга РНК разработали 3'-пре-транс-сплайсинговые молекулы (PTM), содержащие встроенный ген *SLO* в целевом гене матриксной металлопротеиназы-9 (*MMP9*) в клетках высокоагрессивной плоскоклеточной карциномы [38]. Данная технология позволила заменить опухоль-специфичный транскрипт на кодирующий пептид/токсин, что привело к гибели клеток. Для визуализации транскрипта использовалась флуоресцентная метка (**рис. 12**).

Транссплайсинг между 50-м и 30-м нуклеотидами генов *MMP9* и *PTM* привёл к образованию мРНК, кодирующей полноразмерный GFP-белок, содержащий DsRed-метку. Трансфекция раковых клеток плоскоклеточной карциномы и эмбриональных почек человека HEK293 с помощью SLO-PTM индуцировала в них гибель за счёт экспрессии SLO (**рис. 13**). Таким образом, использование SLO является новым подходом в бактериальной терапии злокачественных опухолей человека [35].

У других видов стрептококков *S. bovis*, например, принадлежащих к группе D, обнаружен бактериоцин бовицин HC5, синтезируемый в рибосомах [37]. Этот катионный пептид оказывает цитолитическое действие против клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 и гепатоклеточной карциномы HepG2 [38].

Опосредованные механизмы противоопухолевого действия S. pyogenes

Помимо прямого цитолитического действия на опухолевые клетки, *S. pyogenes* в организме могут оказывать и опосредованные иммунными клетками и факторами цитостатические противоопухолевые эффекты. Проникая в организм, стрептококки вос-

DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

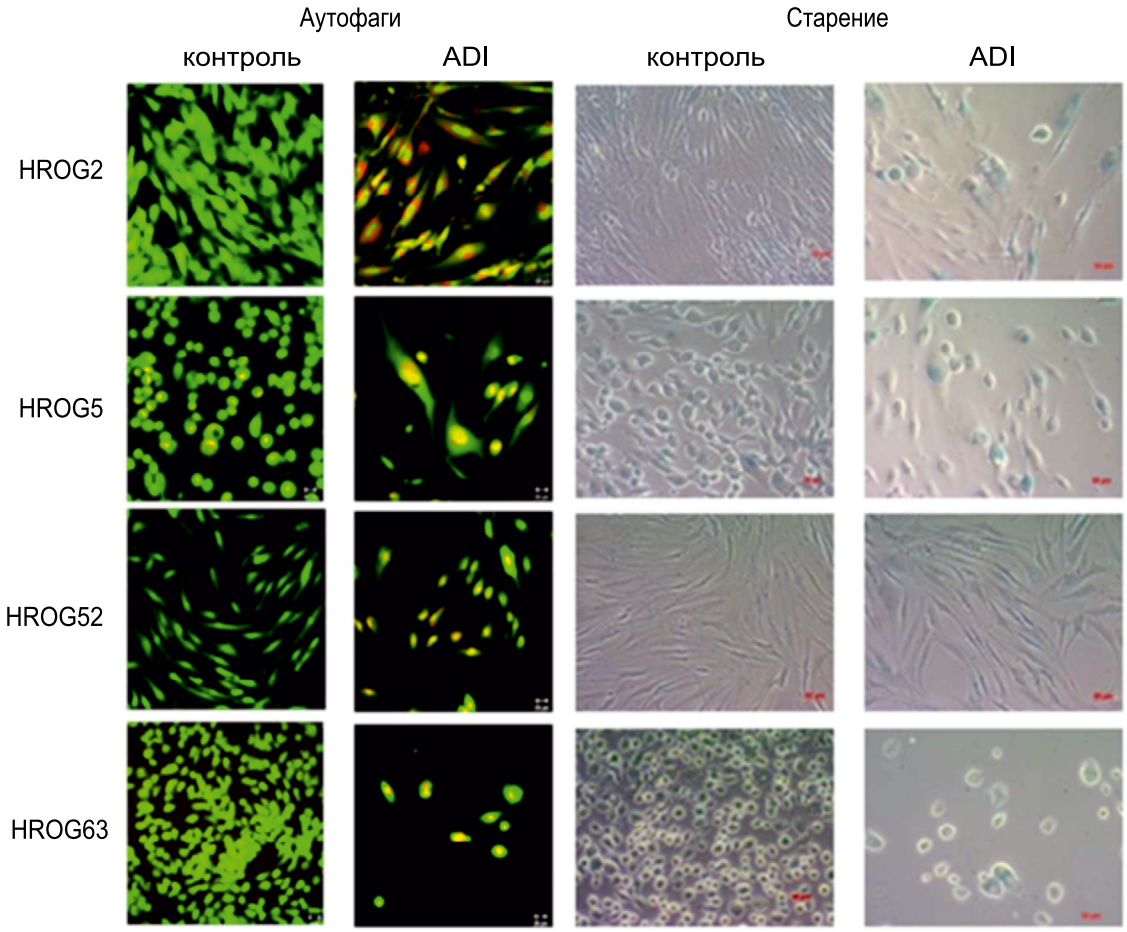

Рис. 10. Воздействие ADI индуцирует аутофагию и старение в клетках ГБМ [34].
Окрашивание акридином оранжевым (оранжевый) и кальцеином AM (зелёный). Анализ проведён на лазерном сканирующем микроскопе «Zeiss» с использованием 20-кратных объективов.

принимаются иммунной системой как «чужеродные» и запускают воспалительную реакцию. В ходе этой реакции развивается «цитокиновый и хемокиновый шторм», обусловленный повышением уровней фактора опухоли-α (TNF-α), интерферона-γ, интерлейкинов (IL-1β, IL-6, IL-10), хемоатрактантного белка моноцитов-1, TNER1, TNER2 [40]. Помимо этих изменений, Y.H. Liu и соавт. обнаружили, что во время инфекции штаммом A20 *S. pyogenes* клетки мозга пациента экспрессировали на высоком уровне глиальный фибриллярный кислый белок, индуцибельную синтазу оксида азота, компоненты оксидазы никотинамидадениндинуклеотидфосфата, что стимулировало продукцию реактивных форм кислорода. В коре и гиппокампе инфицированных мышей также экспрессировалась миелопероксидаза, секретируемая активированными макрофагами и нейтрофилами (**рис. 14**) [39].

Повышение уровней IL-10 и IL-12 в крови активирует $CD18^{+}$-моноциты и $CD11c^{-}CD123^{+}$-плазмоцитоидные и $CD11c^{+}CD123^{-}$-миелоидные дендритные клетки (ДК) через сигнальный путь Toll-подобного рецептора (TLR) [40]. T.G. Loof и соавт. показали, что при стимуляции KTL3 штаммом *S. pyogenes* через активацию TLR4 в $MyD88^{-}$-ДК в них снижалась экспрессия костимулирующих молекул CD40, CD80, CD86 и продукция воспалительных цитокинов [41, 42]. Активация рецепторов

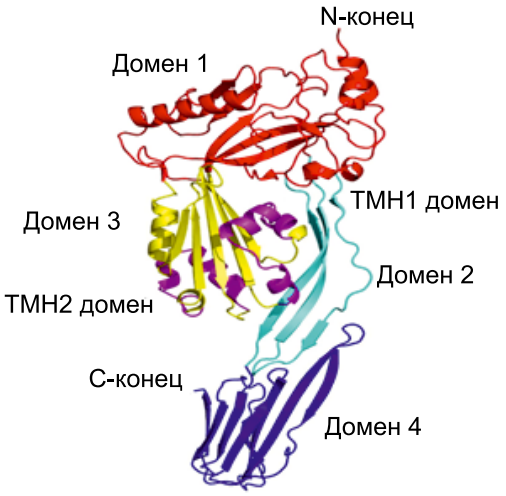

Рис. 11. Молекулярная структура SLO [35].

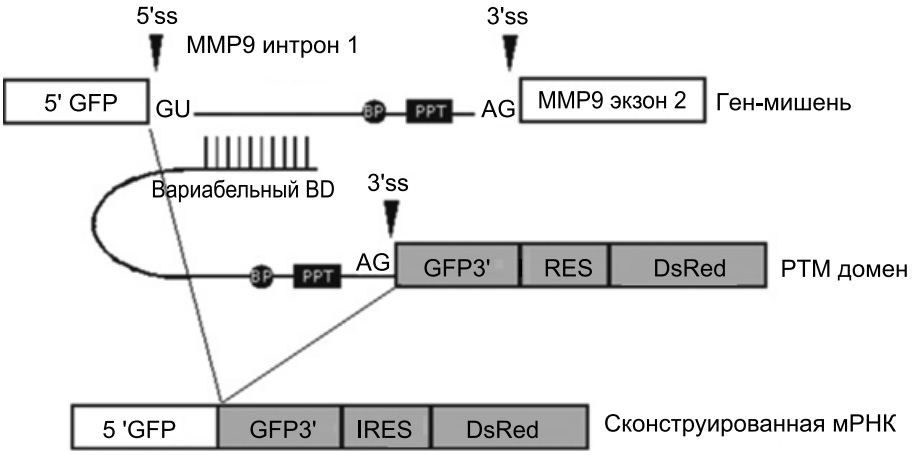

Рис. 12. Диаграмма флуоресцентной транссплайсинговой тестовой системы [36].
PTM — сконструированная мРНК, связанная через антисмысловой BD домен с интроном 1 гена *MMP;* BP — точка ветвления; PPT — полипиримидиновая последовательность.

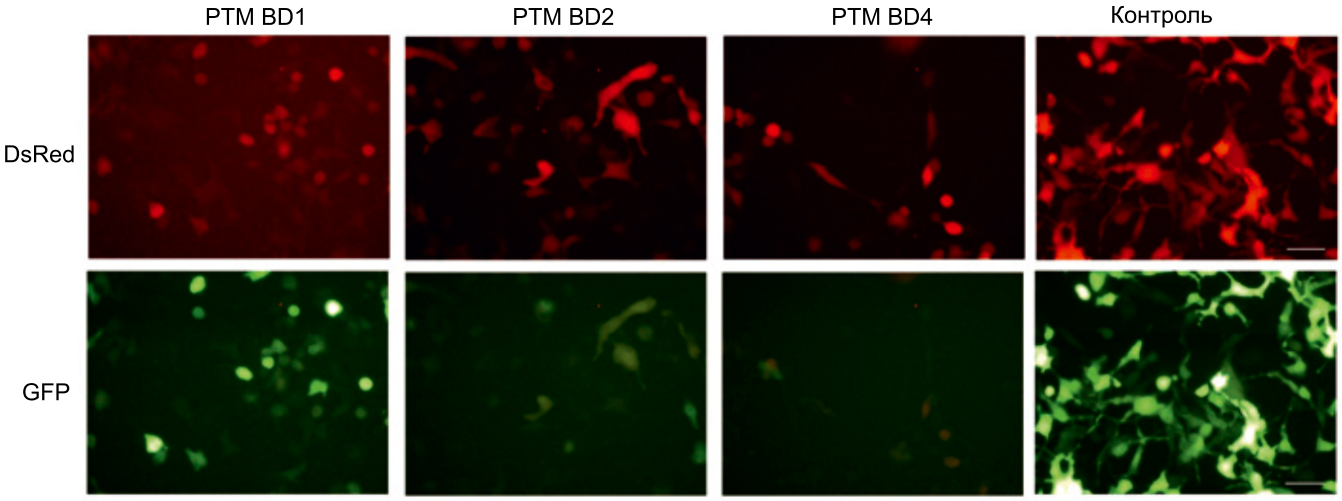

Рис. 13. Флуоресцентная микроскопия трансфецированных клеток HEK293 [36].
Контроль трансфецирован конструкцией, содержащей метку DsRed и полноразмерный кДНК GFP. Клетки, экспрессирующие GFP, указывают на транс-сплайсинг целевого гена и PTM, содержащего один из трех BD (BD1, BD2 и BD4) доменов. Масштаб 20 мм.

и CD54, CD70, CD83, CCR7 молекул запускает в ДК p38MAPK, ERK, JNK, PI3K/Akt/NF-κB сигнальные каскады, которые усиливают их пролиферацию и дифференцировку [43, 44]. Недавно X. Chen и соавт. установили, что TLR4 также стимулирует cGAS-STING/NF-κB-сигнальный путь, который опосредует созревание ДК и секрецию IL-6 [45]. Эти результаты показывают, что *S. pyogenes* через стимуляцию моноцитов, макрофагов, могут проявлять свои противоопухолевые эффекты.

Кроме того, *S. pyogenes* стимулируют субпопуляцию интерферон-продуцирующих ДК и естественных киллеров. Активация этих клеток усиливает процессинг, презентацию опухолевых антигенов, TNF-α-индуцирующий TRAIL- и Fas-лиганд-зависимый апоптоз [46]. В свою очередь, плазмоцитоидные миедоидные ДК активируют опухольспецифичные цитотоксические $CD8^+$-, $CD4^+$-Т-лимфоциты и секрецию ими цитокинов [40, 47]. Согласно работе W. Li и соавт. факторы, участвующие в активации ДК при гепатоцеллюлярной карциноме, представлены на **рис. 15**.

Ключевой фактор патогенности — кислый гликопротеин стрептококков (SAGP) связывается со IAP-сопряжённым рецептором, что активирует протеинтирозинфосфатазу, которая дефосфорилирует эпидермальный фактор роста и блокируют p42/44MAPK-сигнальный каскад, ингибируя тем самым пролиферацию опухолевых клеток A431 эпидермоидной карциномы [48]. *S. pyogenes* секретируют экзотоксины SpeB, SpeA, обладающие цистеин-протеазной активностью и инактивирующие факторы воспаления IL-8, C5a, кателицидин LL-37, а также ингибируют хемотаксис нейтрофилов [26, 47, 49, 50]. ДНКазы SpnA и SdaI *S. pyogenes* подавляют образование внеклеточных ловушек ней-

JOURNAL OF MICROBIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND IMMUNOBIOLOGY. 2025; 102(2)
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

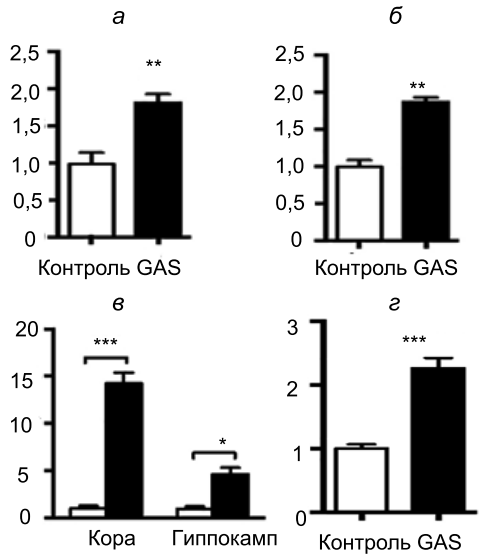

Рис. 14. Изменение уровней (разы) глиального фибриллярного кислого белка (*а*), индуцибельной синтазы оксида азота (*б*), миелопероксидазы (*в*) и MMP-9 (*г*) в мозге при инфекции штаммом A20 *S. pyogenes* у пациента [39].

трофилов, SpeB супрессируют активность антимикробных хемокинов (**рис. 16**). Кроме того, SpeB способствуют образованию газдермина D, формирующего поры и индуцирующего пироптоз, а также ингибирующего IL-1β и H-кининоген, которые оказывают мощное провоспалительное действие [47]. Следовательно, секреция экзотоксинов стрептококками может ингибировать рост и развитие опухоли.

Цитотоксической активностью обладают не только живые стрептококки, но и полученный на их основе препарат OK-432 (пицибанил, NSC-B116209; рис. 16), введение которого (0,001–1,0 мкг/мл) вызывало активацию $CD56^{+}$NK. Это приводило к замедлению роста на 7–14 сут карциномы молочной железы MADB106 на внутрибрюшинной модели у F344 крыс [51]. Применение OK-432 способствовало активации Т-хелперных лимфоцитов и лейкоцитов за счёт увеличения количества нейтрофилов [26]. В обзоре Y. Ryoma и соавт. суммируют механизмы противоопухолевой активности OK-432, показывая, что пицибацил индуцирует прямое противоопухолевое действие за счёт ингибирова-

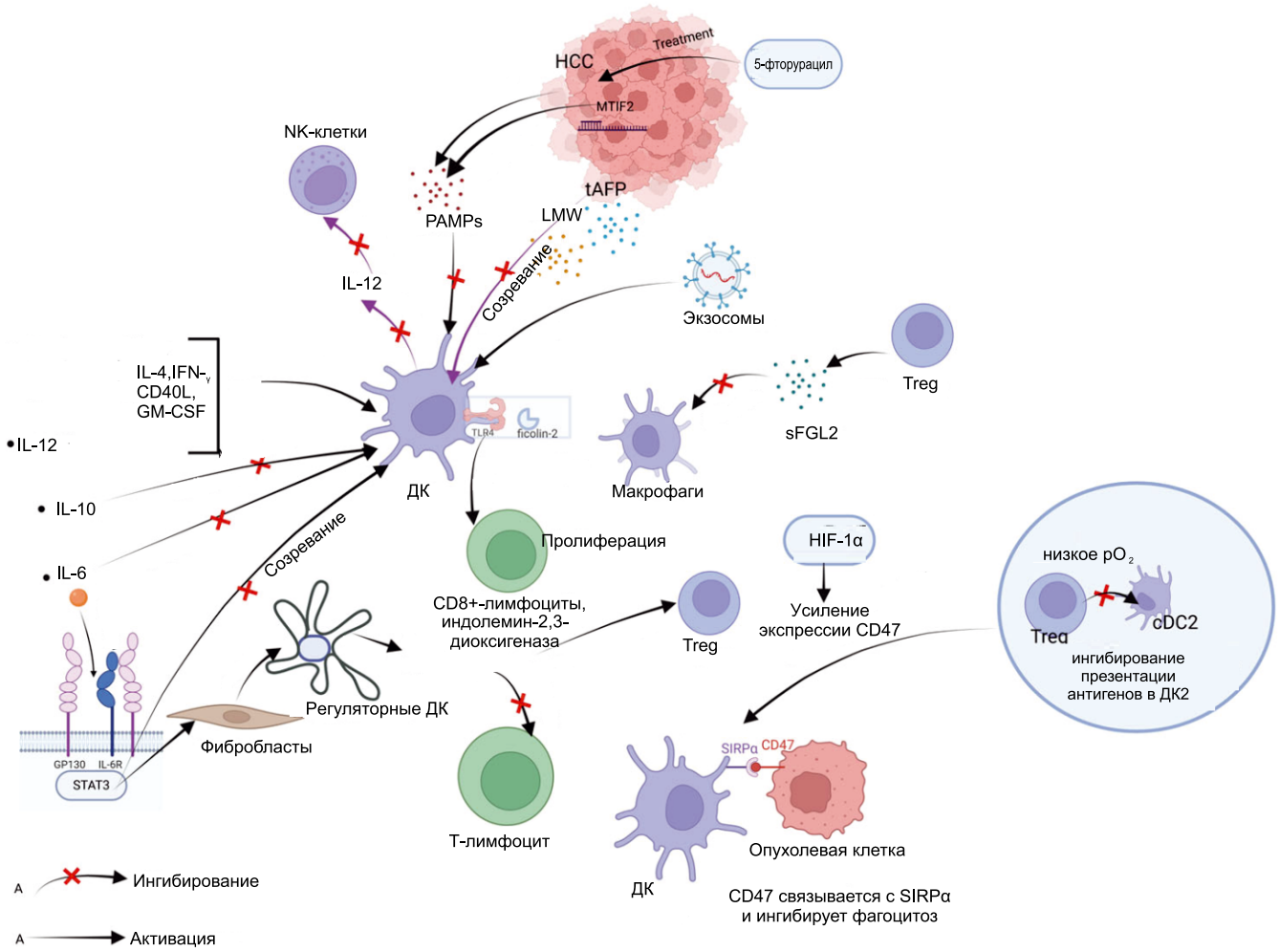

Рис. 15. Механизмы активации стрептококками ДК, нацеленных на ингибирование роста гепатоцеллюлярной карциномы [47].

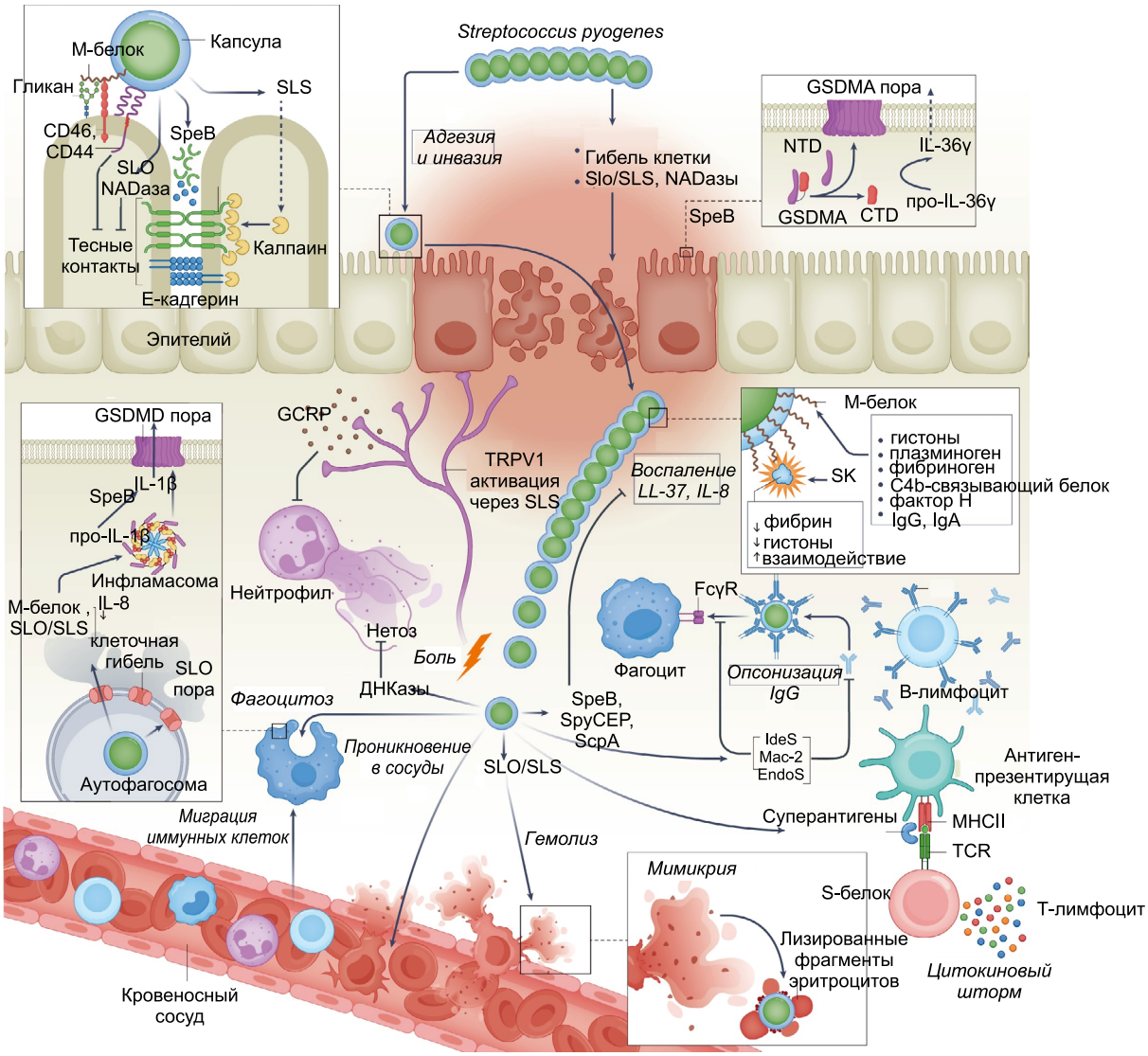

Рис. 16. Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза *S. pyogenes* [26].

ния синтеза РНК и остановки клеточного цикла. Также ОК-432 стимулирует синтез TNF-α, перфорина и интерферона-γ, которые активируют экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), HLA-DR и, в итоге, апоптоз раковых клеток [52]. ОК-432 стимулирует продукцию IL-8, макрофагальных факторов (G-CSF, GM-CSF), которые усиливают пролиферацию и созревание гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов [52]. Результаты последнего времени убедительно показывают, что коллаген-подобный белок-1 (Scl1) *S. pyogenes* ингибирует образование внеклеточных ловушек нейтрофилов на модели крыс с Panc02 аденокарциномой протока поджелудочной железы [53].

В этой связи интересно заметить, что стрептококки могут инфицировать опухоль, образуя на ней биоплёнки. Стрептококковая инфекция активирует иммунную систему организма, что увеличивает количество нейтрофилов и лимфоцитов в очаге инфекции [14, 54]. Таким образом, бактериальные компоненты могут усиливать взаимодействие между опухолью и иммунной системой, действуя как адъюванты, способствуя презентации опухолевых антигенов и активации иммунной системы [55].

Доклинические и клинические исследования

Результаты проведённых экспериментов *in vitro* и *in vivo* с участием *S. pyogenes*, установивших их противоопухолевые эффекты и механизмы, стимулировали дальнейшее проведение доклинических и клинических испытаний с участием этих микроорганизмов.

Например, недавно T. Iwai и соавт. провели доклиническое исследование по оценке эффективности внутриопухолевого введения ОК-432 или её комбинации с радиочастотной абляцией на 4–5-недельных самцах Sprague-Dawley крыс (n = 145; 80–90 г) с метастатической остеосаркомой [55]. Животные были разделены на 4 группы для оценки

JOURNAL OF MICROBIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND IMMUNOBIOLOGY. 2025; 102(2)
DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

общей выживаемости и размера опухоли: контрольная (без лечения), радиочастотная абляция, OK-432 и RFA + OK-432. Медиана выживаемости крыс в контрольной группе составила 28,4 сут (11–51 сут) и 38,4 сут (10–51 сут) в группах OK-432, 40,0 сут (12–51 сут; $p = 0,14$) в РЧА и 47,3 сут (15–51 сут; $p = 0,084$) в РЧА + OK-432 ($p = 0,046$) [56].

Японские учёные M.S. Oba и соавт. провели метаанализ, включающий 14 исследований с участием 796 пациентов, страдающих раком желудка III или IV стадии, после его хирургической резекции для оценки эффективности иммунохимиотерапии OK-432 по сравнению со стандартной химиотерапией. Первичной конечной точкой была общая выживаемость [57]. В группы контроля и OK-432 вошли 726 и 796 пациентов соответственно. Медиана общей выживаемости составила 42,6 мес для группы OK-432 и 32,3 мес для контрольной группы. Общее отношение рисков составило 0,88 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,00; $p = 0,050$; **рис. 17**) [57]. Авторы делают вывод о том, что иммунохимиотерапия с использованием OK-432 может быть эффективной для пациентов с раком желудка на III или IV стадиях после хирургического вмешательства [57].

Следует отметить, что при клиническом использовании OK-432 наблюдались такие побочные реакции лёгкой степени, как усталость, анорексия, локальное воспаление, гиперемия, боль в груди и животе. Наиболее частым симптомом была лихорадка, контролируемая с помощью жаропонижающей терапии. Редко регистрировалось внутричерепное давление. Только у нескольких пациентов были отмечены смертельные исходы в связи с развитием эмболии, острого нефрита, кровотечения и неправильно дозированных инъекций препарата [58]. Серьёзные побочные эффекты требуют выявления их причин и связи с проводимой терапией, возможно, они были обусловлены некорректной дозой или развитием индивидуальной непереносимости препарата.

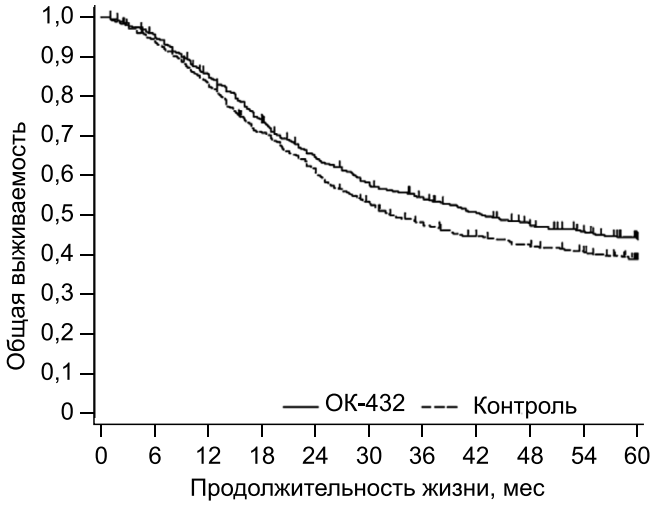

Рис. 17. Общая выживаемость пациентов с раком желудка, получавших иммунотерапию OK-432 [57].

Механизмы опухоль-стимулирующих эффектов *S. pyogenes*

В процессе изучения противоопухолевого действия *S. pyogenes* постепенно накапливались данные и противоположного характера. Например, D. Kong и соавт. при изучении эффектов препарата OK-432 (сапилин) у пациентов с раком молочной железы обнаружили усиление секреции цитокинов IL-1a, IL-6, факторов роста фибробластов-b, эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста-β1 в дренажных жидкостях. Кроме того, применение этого препарата усиливало пролиферацию, миграцию и ангиогенез эпителиальных клеток HUVEC, HFL1, фибробластов и отложение коллагена [59]. Эти результаты показывают, что *S. pyogenes* через активацию пролиферации, миграции и ангиогенеза эпителиальных клеток и фибробластов могут стимулировать развитие рака молочной железы. Экзотоксины SpnA, SpeB и сериновая протеаза SpyCEP *S. pyogenes* участвуют в деградации IL-8, IL-1β, фактора комплемента C5a, которые ингибируют миграцию (хемотаксис) нейтрофилов (**рис. 18**). В свою очередь, SpeB индуцирует протеолиз IgG, деградацию антимикробных пептидов, хемокинов, что способствует образованию внеклеточных ловушек нейтрофилов и развитию рака [60].

НАДаза S5nA подавляет фагоцитарную активность макрофагов в отношении опухолевых клеток, а также ингибирует протеолиз IgG и антитело-опосредованное уничтожение нейтрофилами (опсонофагоцитоз) раковых клеток. Пептидазы EndoS/S2, IdeS/Mac-1 и Mac-2, SpeB участвуют в гидролизе гликанов и убиквитин-связывающих белков, ингибирующих апоптоз, а M-белок (SAGP) подавляет пролиферацию T-лимфоцитов [60]. Все эти события опосредованно стимулируют клеточный цикл, усиливают пролиферацию, миграцию опухолевых клеток, наблюдающихся преимущественно при хронической стрептококковой инфекции у онкологических пациентов.

Заключение

Вопреки устоявшимся взглядам, стрептококковая инфекция или лихорадка не всегда может быть нежелательной у онкологических пациентов и не всегда приводит к снижению резервов иммунной системы в организме онкологического пациента. Представленные в этом обзоре научные данные убедительно показывают, что *S. pyogenes* могут при участии факторов патогенности непосредственно оказывать противоопухолевое действие на раковые клетки. Кроме того, эти бактерии стимулируют интерлейкины, хемокины клеток иммунной системы

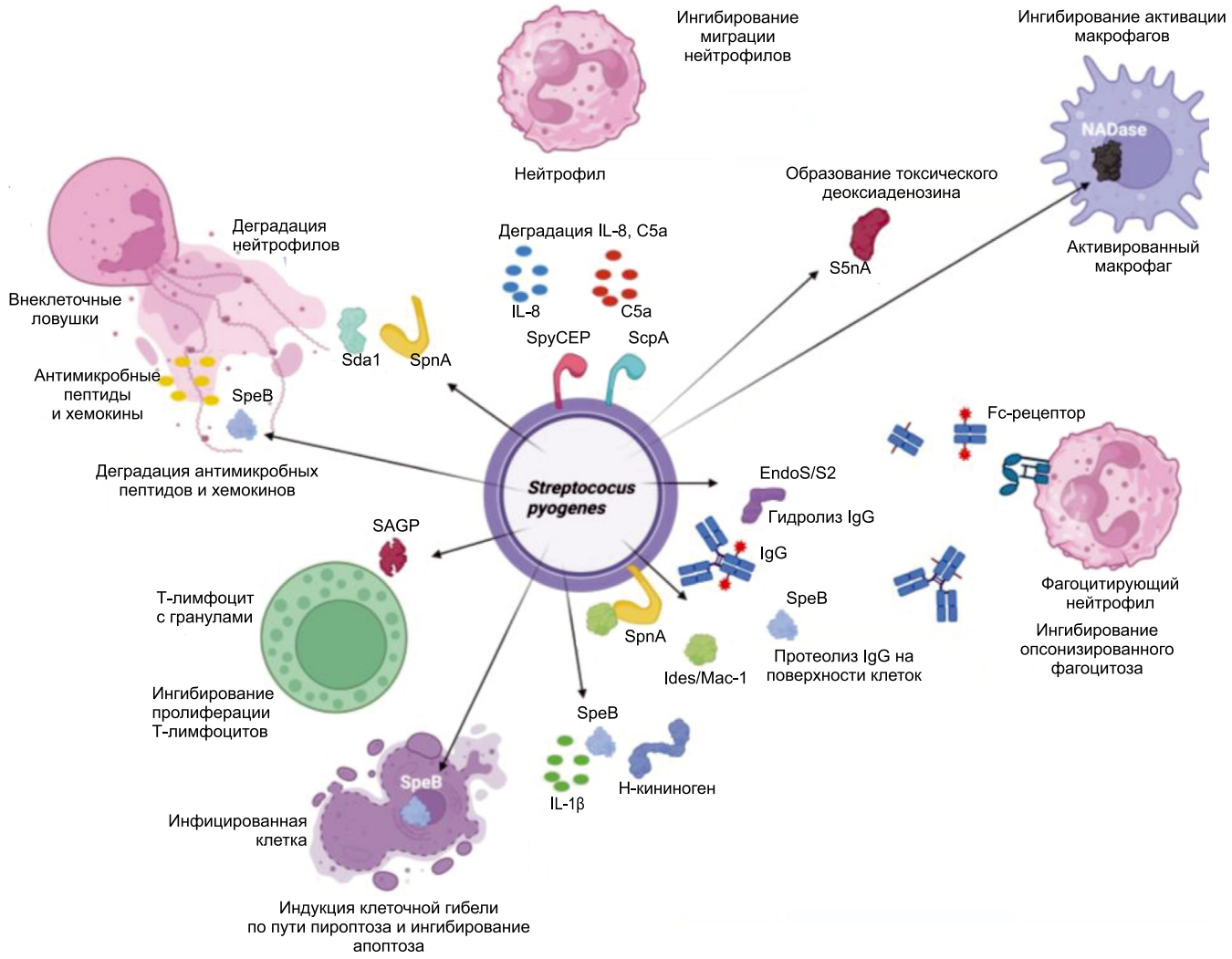

Рис. 18. Обобщающая схема воздействия *S. pyogenes* на иммунные клетки [60].

организма-хозяина (нейтрофилы, Т-, В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), которые, в свою очередь, участвуют в противоопухолевых иммунных реакциях.

Современные методы терапии опухолевых заболеваний (химиотерапия, лучевая терапия) имеют ряд недостатков, связанных с неселективностью действия на раковые клетки, а также, в силу клеточной и молекулярно-генетической гетерогенности опухоли, развитием терапевтической резистентности, что приводит к невозможности мониторинга эффективности лечения в динамике. Все эти проблемы обусловливают высокую онкологическую заболеваемость и смертность, прогрессию онкологических заболеваний с появлением более резистентных форм опухолей с высокой скоростью метастазирования.

Таким образом, необходимо совершенствование режимов терапии онкологических заболеваний с использованием новых подходов, включающих селективное противоопухолевое действие в сочетании с минимальной токсичностью в отношении нормальных тканей организма, а также способностью преодолевать постоянные динамические молекулярно-генетические изменения неопластических клеток. Всем этим критериям соответствует использование *S. pyogenes* в качестве терапевтической стратегии у онкологических пациентов. Однако следует отметить, что стрептококковую вакцину следует применять с осторожностью, учитывая индивидуальные особенности иммунной системы пациента, поскольку *S. pyogenes* могут оказывать и эффекты противоположного характера, требующие дальнейших исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015 A Systematic analysis for the Global burden of disease study. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524–48. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688

2. Lee Y.T., Tan Y.J., Oon C.E. Molecular targeted therapy: treating cancer with specificity. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;834:188–96. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034
3. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J. Clin.* 2020;70(2):86–104. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21596
4. Zhang S., Xiao X., Yi Y., et al. Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets. *Sig. Transduct. Target Ther*. 2024;9(1):149. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-024-01848-7
5. Wang Q., Shao X., Zhang Y., et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Med*. 2023;12(10):11149–65. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.5698
6. Duong M.TQ., Qin Y., You SH., et al. Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy. *Exp. Mol. Med*. 2019; 51(12):1–15. DOI: https://doi.org/10.1038/s12276-019-0297-0
7. Fan J.Y., Huang Y, Li Y., et al. Bacteria in cancer therapy: a new generation of weapons. *Cancer Med.* 2022;11(23):4457–68. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.4799
8. Clairmont C., Lee K.C., Pike J., et al. Biodistribution and genetic stability of the novel antitumor agent VNP20009, a genetically modified strain of *Salmonella typhimurium. J. Infect. Dis.* 2000;181(6):1996–2002. DOI: https://doi.org/10.1086/315497
9. Luo X., Li Z., Lin S., et al. Antitumor effect of VNP20009, an attenuated *Salmonella*, in murine tumor models. *Oncol. Res.* 2001;12(11-12):501–8. DOI: https://doi.org/10.3727/096504001108747512
10. Allemailem K.S. Innovative approaches of engineering tumor-targeting bacteria with different therapeutic payloads to fight cancer: a smart strategy of disease management. *Int. J. Nanomedicine*. 2021;16:8159–84. DOI: https://doi.org/10.2147/IJN.S338272
11. Alrumman S.A., Mostafa Y.S., Al-Izran K.A., et al. Production and anticancer activity of an L-asparaginase from *Bacillus licheniformis* isolated from the Red Sea, Saudi Arabia. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):3756. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-019-40512-x
12. Pokrovsky V.S., Anisimova N.Yu., Davydov D.Zh., et al. Methionine gamma lyase from *Clostridium sporogenes* increases the anticancer effect of doxorubicin in A549 cells and human cancer xenografts. *Invest. New Drugs.* 2019;37(2):201–9. DOI: https://doi.org/10.1007/s10637-018-0619-4
13. Toley B.J., Forbes N.S. Motility is critical for effective distribution and accumulation of bacteria in tumor tissue. *Integr. Biol. (Camb.).* 2011;4(2):165–76. DOI: https://doi.org/10.1039/c2ib00091a
14. Yarahmadi A., Zare M., Aghayari M., et al. Therapeutic bacteria and viruses to combat cancer: double-edged sword in cancer therapy: new insights for future. *Cell Commun. Signal.* 2024;22(1):239. DOI: https://doi.org/10.1186/s12964-024-01622-w
15. Coley W. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am. J. Med. Sci*. 1893;105(6):487–511.
16. Ferretti J.J., McScan W.M., Ajdic D., et al. Complete genome sequence of an M1 strain of *Streptococcus pyogenes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001;98(8):4658–63. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.071559398
17. Nakata M., Kreikemeyer B. Genetics, structure, and function of group A streptococcal pili. *Front. Microbiol.* 2021;12:616508. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.616508
18. Ward I.B. Teichoic and teichuronic acids: biosynthesis, assembly and location. *Microb. Rev.* 1981;45(2):211–43. DOI: https://doi.org/10.1128/mr.45.2.211-243.1981
19. Бурова Л.А., Тотолян А.А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes. Инфекция и иммунитет*. 2022;12(1):33–50. Burova L.A., Totolian A.A. Major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(1):33–50. DOI: https://doi.org/10.15789/2220-7619-MPF-1723 EDN: https://elibrary.ru/lwwogs
20. Lancefield R.C. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.* 1933;57(4):571–95. DOI: https://doi.org/10.1084/jem.57.4.571
21. Ferretti J.J., Stevens D.L. Fischetti V.A., eds. M protein and other surface proteins on Streptococci. In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City;2016.
22. Chernov A.N., Tsapieva A.N., Alaverdian D.A., et al. *In vitro* evaluation of the cytotoxic effect of *Streptococcus pyogenes* strains, protegrin PG-1, cathelicidin LL-37, nerve growth factor and chemotherapy on the C6 glioma cell line. *Molecules.* 2022;27(2):569. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules27020569
23. Tsapieva A.N., Chernov A.N., Duplik N.V., et al. Studying the oncolytic activity of *Streptococcus pyogenes* strains against hepatoma, glioma, and pancreatic cancer *in vitro* and *in vivo*. *Microorganisms.* 2025;13(1):76. DOI: https://doi.org/10.3390/microorganisms13010076
24. Frost H.R., Guglielmini J., Duchêne S., et al. Promiscuous evolution of Group A Streptococcal M and M-like proteins. *Microbiology (Reading).* 2023;169(1):001280. DOI: https://doi.org/10.1099/mic.0.001280
25. McMillan D.J., Drèze P.A., Vu T., et al. Updated model of Group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013;19(5):E222–9. DOI: https://doi.org/10.1111/1469-0691.12134
26. Brouwer S., Rivera-Hernandez T., Curren B.F., et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. *Nat. Rev. Microbiol*. 2023;21(7):431–47. DOI: https://doi.org/10.1038/s41579-023-00865-7
27. Zhang Y., Zeng J., Bao S., et al. Cancer progression and tumor hypercoagulability: a platelet perspective. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2024;57(6):959–72. DOI: https://doi.org/10.1007/s11239-024-02993-0
28. Henningham A., Ericsson D.J., Langer K., et al. Structure-informed design of an enzymatically inactive vaccine component for Group A Streptococcus. *mBio.* 2013;4(4):e00509-13. DOI: https://doi.org/10.1128/mBio.00509-13
29. Yoshida J., Takamura S., Suzuki S. Cell growth inhibitory action of SAGP, an antitumor glycoprotein from *Streptococcus pyogenes* (Su strain). *Jpn. J. Pharmacol.* 1987;5(2):143–7. DOI: https://doi.org/10.1254/jjp.45.143
30. Старикова Э.А., Соколов А.В., Бурова Л.А. и др. Роль аргининдеиминазы пиогенного стрептококка в подавлении синтеза монооксида азота (NO) макрофагами. *Инфекция и иммунитет.* 2018;8(2):211–8. Starikova E.A., Sokolov A.V., Burova L.A., et al. The role of arginine deiminase from Streptococcus pyogenes in inhibition macrophages nitrogen monoxide (NO) synthesis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018;8(2):211–8. EDN: https://elibrary.ru/rufnrr DOI: https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-2-211-218
31. Albaugh V.L., Pinzon-Guzman C., Barbul A. Arginine metabolism and cancer. *J. Surg. Oncol.* 2016;115(3):273–80. DOI: https://doi.org/10.1002/jso.24490
32. Jewell J.L., Guan K.L. Nutrient signaling to mTOR and cell growth. *Trends Biochem. Sci.* 2013;38(5):233–42. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.01.004
33. Fiedler T., Strauss M., Hering S., et al. Arginine deprivation by arginine deiminase of *Streptococcus pyogenes* controls primary glioblastoma growth *in vitro* and *in vivo. Cancer Biol. Ther.* 2015;16(7):1047–55. DOI: https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1026478
34. Maletzki C., Rosche Y., Riess C., et al. Deciphering molecular mechanisms of arginine deiminase-based therapy — comparative response analysis in paired human primary and recurrent

glioblastomas. *Chem. Biol. Interact.* 2017;278:179–88. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.007
35. Feil S.C., Ascher D.B., Kuiper M.J., et al. Structural studies of *Streptococcus pyogenes* streptolysin O provide insights into the early steps of membrane penetration. *J. Mol. Biol.* 2013;426(4):785–92. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.020
36. Gruber C., Gratz I.K., Murauer E.M., et al. Spliceosome-mediated RNA trans-splicing facilitates targeted delivery of suicide genes to cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2011;10(2):233–41. DOI: https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0669
37. Paiva A.D., Irving N., Breukink E., Mantovani H.C. Interaction with lipid II induces conformational changes in bovicin HC5 structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;56(9):4586–93. DOI: https://doi.org/10.1128/AAC.00295-12
38. Rodrigues G., Silva G.G.O., Buccini D.F., et al. Bacterial proteinaceous compounds with multiple activities toward cancers and microbial infection. *Front. Microbiol.* 2019;10:1690. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01690
39. Liu Y.H., Wu P.H., Kang C.C., et al. Group A Streptococcus subcutaneous infection-induced central nervous system inflammation is attenuated by blocking peripheral TNF. *Front. Microbiol.* 2019;10:265. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00265
40. Veckman V., Julkunen I. *Streptococcus pyogenes* activates human plasmacytoid and myeloid dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 2008;83(2):296–304. DOI: https://doi.org/10.1189/jlb.0707457
41. Loof T.G., Goldmann O., Medina E. Immune recognition of *Streptococcus pyogenes* by dendritic cells. *Infect. Immun.* 2008; 76(6):2785–92. DOI: https://doi.org/10.1128/IAI.01680-07.
42. Apetoh L., Ghiringhelli F., Tesniere A., et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat. Med.* 2007;13(9):1050–9. DOI: https://doi.org/10.1038/nm1622
43. Chen L., Zhou S., Qin J., et al. Combination of SLC administration and Tregs depletion is an attractive strategy for targeting hepatocellular carcinoma. *Mol. Cancer.* 2013;12(1):153. DOI: https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-153
44. Yang M., Zhang Z., Chen J., et al. Soluble fibrinogen-like protein 2 promotes the growth of hepatocellular carcinoma via attenuating dendritic cell-mediated cytotoxic T cell activity. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38(1):351. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-019-1326-5
45. Chen X., Tang Q., Wang J., et al. A DNA/DMXAA/metal-organic framework activator of innate immunity for boosting anticancer immunity. *Adv. Mater.* 2023;35(15):e2210440. DOI: https://doi.org/10.1002/adma.202210440
46. Koya T., Yanagisawa R., Higuchi Y., et al. Interferon-α-inducible dendritic cells matured with OK-432 exhibit TRAIL and Fas ligand pathway-mediated killer activity. *Sci. Reports.* 2017;7:42145. DOI: https://doi.org/10.1038/srep42145
47. Li W., Chen G., Peng H., et al. Research progress on dendritic cells in hepatocellular carcinoma immune microenvironments. *Biomolecules.* 2024;14(9):1161. DOI: https://doi.org/10.3390/biom14091161
48. Yoshida J., Ishibashi T., Nishio M. Growth-inhibitory effect of a streptococcal antitumor glycoprotein on human epidermoid carcinoma A431 cells: involvement of dephosphorylation of epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 2001;61(16):6151–7.
49. Hytönen J., Haataja S., Gerlach D., et al. The SpeB virulence factor of *Streptococcus pyogenes*, a multifunctional secreted and cell surface molecule with strepadhesin, laminin-binding and cysteine protease activity. *Mol. Microbiol.* 2001;39(2):512–9. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02269.x
50. Singh N., Baby D., Rajguru J.P., et al. Inflammation and cancer. *Ann. Afr. Med.* 2019;18(3):121–6. DOI: https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
51. Fukui H., Reynolds C.W. Antitumor activity of a *Streptococcus pyogenes* preparation (OK-432). II. Analysis of the cytotoxic lymphocytes induced by OK-432 injection into tumor-bearing F344 rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987;79(5):1019–24.
52. Ryoma Y., Moriya Y., Okamoto M. Biological effect of OK-432 (picibanil) and possible application to dendritic cell therapy. *Anticancer Res.* 2004;24(5C):3295–301.
53. Henderson E.A., Ivey A., Choi S.J., et al. Group A streptococcal collagen-like protein 1 restricts tumor growth in murine pancreatic adenocarcinoma and inhibits cancer-promoting neutrophil extracellular traps. *Front. Immunol.* 2024;15:1363962. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363962
54. Marks L.R., Mashburn-Warren L., Federle M.J., et al. *Streptococcus pyogenes* biofilm growth *in vitro* and *in vivo* and its role in colonization, virulence, and genetic exchange. *J. Infect. Dis.* 2014;210(1):25–34. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiu058
55. Howell L.M., Forbes N.S. Bacteria-based immune therapies for cancer treatment. *Semin. Cancer Biol.* 2022;86(Pt. 2):1163–78. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.09.006
56. Iwai T., Oebisu N., Hoshi M., et al. Promising abscopal effect of combination therapy with thermal tumour ablation and intratumoural OK-432 injection in the rat osteosarcoma model. *Sci. Rep.* 2020;10(1):9679. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-66934-6
57. Oba M.S., Teramukai S., Ohashi Y., et al. The efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 after curative resection of gastric cancer: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):616–24. DOI: https://doi.org/10.1007/s10120-015-0489-9 DOI: https://doi.org/10.1097/00002371-200209000-00004
58. Rebuffini E., Zuccarino L., Grecchi E., et al. Picibanil (OK-432) in the treatment of head and neck lymphangiomas in children. *Dent. Res. J. (Isfahan).* 2012;9(Suppl. 2):S192–6. DOI: https://doi.org/10.4103/1735-3327.109752
59. Kong D., Zhang D., Cui Q., et al. Sapylin (OK-432) alters inflammation and angiogenesis *in vivo* and *vitro*. *Biomed. Pharmacother.* 2019;113:108706. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108706
60. Happonen L., Collin M. Immunomodulating enzymes from *Streptococcus pyogenes* — in pathogenesis, as biotechnological tools, and as biological drugs. *Microorganisms.* 2024;12:200. DOI: https://doi.org/10.3390/microorganisms12010200

DOI: https://doi.org/10.36233/0372-9311-638

Информация об авторах

Суворов Александр Николаевич✉ — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отд. микробиологии им. акад. РАН А.А. Тотоляна Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; зав. каф. фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, alexander_suvorov1@hotmail.com, suvorov.an@iemspb.ru, https://orcid.org/0000-0003-2312-5589

Цапиева Анна Николаевна — канд. биол. наук, с. н. с. лаб. биомедицинской микроэкологии отд. микробиологии им. акад. РАН А.А. Тотоляна Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, anna.tsapieva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7878-6339

Чернов Александр Николаевич✉ — канд. биол. наук, с. н. с. отд. общей патологии и патологической физиологии и микробиологии им. акад. РАН А.А. Тотоляна Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; ассистент каф. биологической химии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия, al.chernov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2464-7370

Участие авторов: *Суворов А.Н.* — концепция, идея статьи, написание и редактирование статьи; *Цапиева А.Н.* — редактирование статьи, создание и оформление рисунков; *Чернов А.Н.* — написание, редактирование статьи, подготовка и оформление рисунков. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 28.01.2025;
принята к публикации 19.04.2025;
опубликована 28.04.2025

Information about the authors

Alexander N. Suvorov✉ — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head, A.A. Totolyan microbiology department, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia; Head, Department of fundamental problems of medicine and medical technologies, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, alexander_suvorov1@hotmail.com, suvorov.an@iemspb.ru, https://orcid.org/0000-0003-2312-5589

Anna N. Tsapieva — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of biomedical microecology, A.A. Totolyan microbiology department, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia, anna.tsapieva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7878-6339

Alexander N. Chernov✉ — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of general pathology and pathological physiology, A.A. Totolyan microbiology department, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia; Assistant, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, al.chernov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2464-7370

Authors' contribution: *Suvorov A.N.* — concept, idea of the article, writing and editing of the article; *Tsapieva A.N.* — editing of the article, creation and design of drawings; *Chernov A.N.* — writing, editing of the article, preparation and design of drawings. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 28.01.2025;
accepted for publication 19.04.2025;
published 28.04.2025