

## **ПРОДУКТЫ БАКТЕРИЙ ГРУППЫ ESKAPE КАК МОДУЛЯТОРЫ ФУНКЦИЙ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ**

Денисова Е. А. <sup>1</sup>,

Тыщук Е. В. <sup>1</sup>,

Краева Л. А. <sup>2,3</sup>,

Соколов Д. И. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ "НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта"

<sup>2</sup> ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**ESKAPE BACTERIAL PRODUCTS AS MODULATORS OF NATURAL  
KILLER CELL FUNCTION**

Denisova E. A. <sup>a</sup>,

Tyshchuk E. V. <sup>a</sup>,

Kraeva L. A. <sup>b, c</sup>,

Sokolov D. I. <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences named after D. O. Ott"

<sup>b</sup> P.S. FBUN "Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Paster", Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> FGBVOU VO "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

## Резюме

Естественные киллеры (НК-клетки) лимфоциты врожденного иммунитета. НК-клетки представляют собой ключевые эффекторы врожденного иммунитета, обладающие способностью распознавать и элиминировать инфицированные и трансформированные клетки без предварительной сенсibilизации. Их роль в антибактериальной защите, регуляции воспалительного ответа и модуляции репродуктивных процессов привлекает растущее внимание исследователей. Особый интерес в этом контексте представляют условно-патогенные бактерии группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), которые характеризуются высокой вирулентностью, выраженной способностью к формированию множественной антибиотикорезистентности и являются ведущей причиной тяжелых нозокомиальных инфекций, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. Патогены данной группы продуцируют широкий спектр структурных компонентов клеточной стенки (липополисахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, капсульные полисахариды) и секретируемых факторов вирулентности (порообразующие токсины, протеазы, суперантигенподобные белки, внеклеточные мембранные везикулы), способных непосредственно модулировать функциональную активность иммунных клеток. В настоящем обзоре систематизированы современные литературные данные о механизмах взаимодействия продуктов бактерий патогенной группы ESKAPE с рецепторным аппаратом и эффекторными функциями НК-клеток. Особое внимание уделено анализу внутриклеточных сигнальных путей (NF- $\kappa$ B, MAPK, JAK/STAT), активируемых при связывании бактериальных лигандов с паттерн-распознающими рецепторами (TLR2, TLR4, TLR9, NOD1/NOD2), и их влиянию на цитотоксический потенциал, профиль секреции цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и выживаемость клеток естественных киллеров. Также

рассмотрены опосредованные механизмы иммуномодуляции, реализуемые через воздействие бактериальных метаболитов на дендритные клетки и макрофаги, что в дальнейшем влияет на активацию НК-клеток. Понимание сложной сети молекулярных взаимодействий между метаболитами ESKAPE-патогенов и НК-клетками имеет фундаментальное значение для разработки новых стратегий иммунотерапии резистентных инфекций, создания адъювантных препаратов на основе бактериальных компонентов и коррекции иммунных нарушений при критических состояниях, что открывает перспективы для персонализированного подхода в лечении пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями.

**Ключевые слова:** Естественные киллеры, бактерии ESKAPE, бактериальные метаболиты, внеклеточные везикулы, паттерн-распознающие рецепторы, иммуномодуляция.

## Abstract

Natural killer (NK) cells are innate lymphocytes acting as the key effector cells capable of recognizing and eliminating infected and transformed cells without prior sensitization. Their role in antibacterial defense, inflammatory response regulation and modulation of reproductive processes has been attracting increasing attention. In this regard, of particular interest are opportunistic bacteria of the ESKAPE group (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) characterized by high virulence, a prominent potential for developing multiple antibiotic resistance, being a lead cause of severe nosocomial infections, especially in immunocompromised patients. Pathogens of the ESKAPE produce a wide range of cell wall structural components (lipopolysaccharides, peptide glycans, lipoteichoic acids, capsular polysaccharides) as well as secreted virulence factors (pore-forming toxins, proteases, superantigen-like proteins, extracellular membrane vesicles) that can directly modulate immune cell functional activity. This review systematizes current literature data regarding the mechanisms underlying interplay between products of ESKAPE pathogenic bacteria as well as NK cell receptor apparatus and effector functions. Intracellular signaling pathways (NF- $\kappa$ B, MAPK, JAK/STAT) activated upon binding of bacterial ligands to pattern recognition receptors (TLR2, TLR4, TLR9, NOD1/NOD2) and their impact on NK cell cytotoxic potential, cytokine secretion profile (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), and survival are primarily delineated. In addition, the immunomodulatory mechanisms mediated by bacterial metabolites on dendritic cells and macrophages subsequently affecting NK cell activation are discussed as well. Understanding the complex network of molecular crosstalk between ESKAPE pathogen metabolites and NK cells is fundamental for developing novel immunotherapy strategies for drug-resistant infections, designing adjuvant drugs based on bacterial components as well as correcting immune disorders in critical conditions. Altogether, it opens up a new

avenue to a personalized treatment approach for patients with severe nosocomial infections.

**Keywords:** natural killer cells, ESKAPE bacteria, bacterial metabolites, extracellular vesicles, pattern recognition receptors, immunomodulation.

## 1 Введение

2 ESKAPE — это группа бактерий, включающая *Enterococcus faecium*,  
3 *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*,  
4 *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., которые являются основными  
5 возбудителями тяжелых инфекций, особенно у пациентов с ослабленным  
6 иммунитетом или находящихся в критическом состоянии в отделениях  
7 реанимации и интенсивной терапии [106]. Эти микроорганизмы представляют  
8 особую опасность из-за их способности развивать устойчивость к  
9 антибиотикам, что делает их приоритетными мишенями для разработки новых  
10 противомикробных средств согласно списку, представленному ВОЗ в 2017  
11 году [131, 136]. Благодаря генетическим мутациям и приобретению  
12 мобильных генетических элементов, патогены ESKAPE демонстрируют  
13 резистентность к широкому спектру антибиотиков, включая оксазолидиноны,  
14 липопептиды, макролиды, фторхинолоны, тетрациклины,  $\beta$ -лактамы,  
15 комбинации ингибиторов  $\beta$ -лактамаз, а также к препаратам последней линии  
16 защиты, таким как карбапенемы, гликопептиды и полимиксины [13, 70, 110,  
17 163]. Устойчивость к липогликопептидам встречается реже, вероятно, из-за их  
18 двойного механизма действия, который нарушает синтез пептидогликана и  
19 дестабилизирует бактериальную мембрану [87, 141].

20 Распространение ESKAPE-патогенов привело к значительному росту  
21 внутрибольничных инфекций, что представляет серьезную угрозу  
22 глобальному здравоохранению. Согласно данным Центров по контролю и  
23 профилактике заболеваний США, устойчивые к антибиотикам  
24 микроорганизмы становятся причиной более двух миллионов инфекций  
25 ежегодно только в Соединенных Штатах, вызывая не менее 23000 летальных  
26 исходов. Прогнозируется, что к 2050 году количество случаев резистентности  
27 к противомикробным препаратам увеличится в десять раз, причем уровень  
28 смертности будет существенно различаться в зависимости от региона. Это

29 подчеркивает необходимость глубокого изучения механизмов патогенности  
30 данных микроорганизмов и их взаимодействия с клетками хозяина [115].

31       Актуальность изучения влияния бесклеточных супернатантов ESKAPE-  
32 бактерий на НК-клетки обусловлена несколькими факторами. Во-первых, эти  
33 патогены продуцируют широкий спектр биологически активных соединений  
34 – от структурных компонентов клеточной стенки до экзотоксинов и  
35 внеклеточных везикул [67, 79]. Во-вторых, многие из этих продуктов могут  
36 напрямую взаимодействовать с рецепторами НК-клеток, изменяя их  
37 функциональную активность [27, 76, 90].

38       НК-клетки выполняют ключевые функции в противоопухолевом и  
39 противовирусном иммунитете, а также играют важную роль в регуляции  
40 репродуктивных процессов, в частности, в поддержании беременности.  
41 Помимо этого, они участвуют в антибактериальной защите по двум основным  
42 направлениям. Благодаря наличию цитотоксических гранул, содержащих  
43 перфорин, гранзимы и гранулизин, НК-клетки способны к прямому лизису не  
44 только трансформированных или вирус-инфицированных, но и бактериально  
45 инфицированных клеток [27, 76]. Помимо контактного цитолиза, НК-клетки  
46 обладают собственной прямой антибактериальной активностью: они  
47 экспрессируют антимикробные пептиды — дефензины  $\alpha/\beta$  и НК-лизин, —  
48 которые эффективны в отношении как грамположительных, так и  
49 грамотрицательных патогенов. Наравне с прямым действием, НК-клетки  
50 играют важнейшую регуляторную роль, опосредованно формируя иммунный  
51 ответ. Эта функция реализуется преимущественно через секрецию цитокинов,  
52 в первую очередь IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , что приводит к активации макрофагов и  
53 дендритных клеток [36, 52, 59].

54       Особый интерес представляет влияние метаболитов ESKAPE-бактерий  
55 на НК-клетки в контексте репродуктивной функции. Локальные популяции  
56 НК-клеток в матке играют ключевую роль в регуляции взаимодействия между  
57 материнским организмом и плодом [35, 52]. Нарушение этого баланса под

58 действием патогенных бактерий может приводить к развитию  
59 репродуктивных патологий [59]. Это подтверждается обнаружением  
60 мультирезистентных штаммов *E. faecalis* и *P. aeruginosa* в эндометрии женщин  
61 с бесплодием [36].

62 Таким образом, целью настоящего обзора является систематизация  
63 современных данных о взаимодействии метаболитов бактерий группы  
64 ESKAPE с рецепторным аппаратом естественных киллеров. Особое внимание  
65 уделяется анализу сигнальных путей, активируемых при связывании  
66 бактериальных компонентов с НК-рецепторами, и их влиянию на  
67 эффекторные функции этих клеток. Понимание механизмов данной  
68 взаимосвязи позволит не только расширить представления о патогенезе  
69 тяжелых нозокомиальных инфекций, но и разработать новые подходы к  
70 иммунотерапии, направленные на усиление противомикробного потенциала  
71 врожденного иммунитета.

## 72 [Продукты бактерий группы ESKAPE](#)

### 73 [Грамположительные бактерии](#)

#### 74 [Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium](#)

75 *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* — грамположительные  
76 факультативно-анаэробные кокки, входящие в состав нормальной  
77 микробиоты желудочно-кишечного тракта человека и животных, а также  
78 обнаруживаемые в ферментированных продуктах [156]. Эти бактерии  
79 демонстрируют высокую устойчивость к факторам внешней среды, включая  
80 широкий диапазон pH, благодаря, в том числе, активности H<sup>+</sup>-АТФазы в  
81 цитоплазматической мембране [108]. В условиях стационара энтерококки  
82 могут вызывать тяжёлые полиорганные инфекции (бактериемия, эндокардит,  
83 пиелонефрит), особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, и  
84 считаются одними из основных возбудителей нозокомиальных инфекций  
85 [108].

86           Уровень устойчивости к антибиотикам у *E. faecium* выше, чем у *E.*  
87 *faecalis*: патогенные штаммы *E. faecium* часто устойчивы к ампициллину,  
88 ванкомицину и высоким уровням аминогликозидов, тогда как у *E. faecalis*  
89 чаще наблюдается устойчивость к хинупрестину/далфопрестину [72], а также  
90 сохраняется чувствительность к амоксициллину/клавулановой кислоте,  
91 ампициллину и имипенему [68]. Комменсальные штаммы *E. faecalis*, несущие  
92 плазмиды, например pPD1, способны продуцировать бактериоцины  
93 (например, энтероцины), которые уничтожают ванкомицин-резистентные  
94 энтерококки и играют ключевую роль в конкурентной борьбе за  
95 местообитание в кишечнике [85].

96           Клеточная стенка грамположительных бактерий, включая энтерококки,  
97 представляет собой многослойную структуру, состоящую из пептидогликана  
98 (PG), тейхоевых кислот стенки (WTA), липотейхоевой кислоты (LTA) и  
99 разнообразных поверхностных белков [142]. Пептидогликан служит каркасом  
100 клеточной стенки и состоит из чередующихся остатков N-ацетилглюкозамина  
101 (GlcNAc) и N-ацетилмурамовой кислоты (MurNAc), соединённых β-1,4-  
102 гликозидной связью [142]. Цепи пептидогликана сшиваются пептидными  
103 мостиками, прикреплёнными к остаткам MurNAc. У *E. faecium* пептидный  
104 стержень типично состоит из L-аланина–D-глутамата–L-лизина–D-аланина–  
105 D-аланина [142]. Пептидогликан подвергается посттрансляционным  
106 модификациям, включая O-ацетилирование MurNAc и N-деацетилирование  
107 GlcNAc, что обеспечивает устойчивость к лизоциму — одному из ключевых  
108 компонентов врождённого иммунитета [142].

109           Липотейхоевая кислота (LTA) — амфифильный полимер,  
110 локализованный в цитоплазматической мембране и проникающий через слой  
111 пептидогликана к поверхности. У *E. faecium* LTA состоит из повторяющихся  
112 глицерофосфатных звеньев, замещённых в положении C-2 D-аланином,  
113 коджибиозой или D-аланилированными остатками коджибиозы [142].  
114 Модификация LTA D-аланином регулируется опероном *dlt* и критически

115 важна для устойчивости к катионным антимикробным пептидам и  
116 эффективного формирования биоплёнок [142].

117       Тейхоевые кислоты стенки (WTA) — полимеры, ковалентно связанные  
118 с гликановыми цепями пептидогликана. У *E. faecium* WTA представляет собой  
119 полимер глицерофосфата с двумя остатками N-ацетилгалактозамина на  
120 повторяющейся единице [142]. WTA участвует в защите от комплемент-  
121 зависимого лизиса, адгезии к клеткам хозяина и формировании биоплёнок  
122 [142].

123       Капсульные полисахариды (CPS) — внешний гидрофильный слой,  
124 маскирующий патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР)  
125 (например, LTA) [142]. *E. faecalis* экспрессирует капсульные полисахариды  
126 серотипов С и D, которые способствуют уклонению от фагоцитоза [60, 61, 140,  
127 142]. Клинически изоляты преимущественно относятся к серотипу С [60, 61,  
128 140, 142]. Следует отметить, что *E. faecium*, в отличие от *E. faecalis*, не образует  
129 капсулы [1].

130       Важнейшим структурным полимером является Ера (Enterococcal  
131 polysaccharide antigen) — консервативный компонент клеточной стенки *E.*  
132 *faecalis*, необходимый для связывания с эпителием, резистентности к  
133 антибиотикам (цефтриаксон, карбапенемы) и устойчивости к фагоцитозу [74,  
134 104].

135       На поверхности энтерококков экспрессируется множество белков с  
136 мотивом LPxTG, ковалентно присоединённых к пептидогликану с помощью  
137 сортаз [55]. Всего было идентифицировано 24 белка клеточной стенки с  
138 мотивом LPxTG, среди которых выделяются девять поверхностных белков  
139 (Esp, SgrA, Fms3, Fms6, Fms7, Fms12, Fms22, Orf773 и Orf2109) и 15 белков,  
140 обладающих характеристиками MSCRAMMs или связанных с четырьмя  
141 кластерами генов пилей (PGC). Белки LPxTG более распространены среди  
142 изолятов клинических штаммов. Среди белков, содержащих мотив LPxTG,  
143 четыре (Acm, Scm, EcbA и Fms15) экспериментально подтверждены как

144 адгезины, а одиннадцать белков принадлежат к PGC: PilA (Fms20-Fms21), PilB  
145 (EmpA-EmpB-EmpC), Fms14-Fms17-Fms13 (белки PGC-2) и Fms11-Fms19-  
146 Fms16, кодируемые PGC-4. PilA и PilB представляют собой два типа пилей —  
147 нитевидных белковых структур на поверхности клетки, которые играют  
148 важную роль в вирулентности *E. Faecium* [55].

149 Еще одним недавно описанным фактором является PrpA —  
150 пептидогликан-закрепленный поверхностный белок *E. faecium*, который  
151 проявляет термочувствительность и значительно активируется при 37°C в  
152 сравнении с 25°C. N-конец этого белка способен связывать фибриноген,  
153 фибронектин и тромбоциты. Предполагается, что PrpA играет важную роль в  
154 процессах колонизации и развитии инфекции [55]

155 Кроме поверхностных структур, значимы для вирулентности *E. faecium*  
156 фосфотрансферазные системы (PTS). Например, компонент VerA важен для  
157 образования биопленок в сыворотке и патогенеза эндокардита. Также  
158 выявлена маннитол-специфическая PTS, необходимая для роста в сыворотке;  
159 её отсутствие снижает вирулентность в моделях инфекции [55].

160 Бесклеточные супернатанты энтерококков содержат широкий спектр  
161 биологически активных молекул.

162 SagA (Secreted antigen A) — NlpC/p60-эндопептидаза массой ~75 кДа,  
163 секретируемая в экспоненциальной и стационарной фазах роста [79, 118, 139].  
164 SagA состоит из трёх доменов: N-концевой спирально-спиральный домен,  
165 гомологичный белкам *Streptococcus mutans* и *Listeria monocytogenes*;  
166 центральный домен с прямым повтором; C-концевой домен, сходный с  
167 P45/P60 *L. monocytogenes* [157]. SagA связывает внеклеточный матрикс  
168 (фибриноген, коллаген I и IV, фибронектин, ламинин) [139] и генерирует  
169 несшитые муропептиды (например, GlcNAc-MDP), активирующие NOD2 и  
170 NF-κB, что усиливает барьерную функцию кишечника и экспрессию Muc2,  
171 cryptdin-2, RegIIIγ [23, 32, 120, 125].

172 Цитолизин (Cyl) — порообразующий токсин (гемолизин),  
173 индуцирующий лизис эритроцитов, макрофагов и нейтрофилов, а также  
174 проявляющий бактериоцидную активность против других  
175 грамположительных бактерий [54]. Система цитолизина также включает  
176 белки SagB и SagC, необходимые для активации и секреции токсина [118].

177 Желатиназа (GelE) — цинк-зависимая металлопротеиназа,  
178 гидролизующая желатин, коллаген, фибриноген, казеин и инсулин [4];  
179 участвует в ремоделировании биоплёнки и активации автолизиннов.

180 Гиалуронидаза — экзоэнзим, катализирующий деградацию  
181 гиалуроновой кислоты внеклеточного матрикса, что способствует инвазии и  
182 обеспечивает бактерию питательными субстратами [89].

183 Поверхностные белки слоя (SLP) — белки массой 25–200 кДа с низкой  
184 изоэлектрической точкой, формирующие кристаллический монослой  
185 поверхности клетки [69]. SLP *E. faecium* WFA23 восстанавливают барьерную  
186 функцию кишечника, повышают экспрессию Claudin-1/Occludin/ZO-1,  
187 стимулируют мукоцитогенез и снижают провоспалительные цитокины (IL-6,  
188 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) [38, 40].

189 Бактериоцины (энтероцины) — рибосомно синтезируемые  
190 антимикробные пептиды, подразделяемые на классы I (лантибиотики,  
191 например энтероцин A), IIa (педиоциноподобные, активны против *Listeria*), IIb  
192 (двухкомпонентные, например EntL50A/EntL50B) и III (крупные  
193 термолабильные белки) [31, 114]. Энтероцины формируют поры в мембранах  
194 мишеней, вызывая деполяризацию и утечку ионов.

195 Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) — ацетат, пропионат,  
196 бутират — продуцируются при ферментации углеводов и модулируют  
197 иммунитет: стимулируют IgA у свиноматок, повышают высоту ворсинок,  
198 подавляют IL-8 и активируют IL-10 через PGE<sub>2</sub> [73, 145, 159].

199 Экзоферменты метаболизма включают:  $\beta$ -лактамазу (BlaZ) —  
200 инактивирует  $\beta$ -лактамы антибиотики; ген blaZ у *E. faecium* гомологичен

201 такому у *S. aureus*, что указывает на горизонтальный перенос [89];  
202 Гидролаза желчных солей (BSH) — деактивирует желчные кислоты; Амилаза,  
203 липаза, протеазы — способствуют выживанию в ЖКТ [15].

204 Таким образом, *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* обладают сложной и  
205 многоуровневой архитектурой клеточной стенки, включающей  
206 пептидогликан, тейхоевые кислоты, капсульные полисахариды (*E. faecalis*), а  
207 также разнообразный репертуар поверхностных и секретируемых белков. Эти  
208 структуры обеспечивают не только механическую целостность и устойчивость  
209 к стрессам, но и ключевые функции в адгезии, инвазии,  
210 биоплёнкообразовании, уклонении от иммунного ответа и межмикробной  
211 конкуренции. Секретируемые метаболиты (SagA, цитолизин, желатиназа,  
212 энтероцины, SCFAs) расширяют функциональный потенциал бактерий,  
213 позволяя им как подавлять патогены (потенциал пробиотиков), так и  
214 способствовать колонизации и вирулентности (роль условных патогенов).  
215 Понимание этих механизмов необходимо для рационального использования  
216 энтерококков в биотехнологии и разработки антимикробных стратегий.

### 217 *Staphylococcus aureus*

218 *Staphylococcus aureus* — грамположительный кокк, широко  
219 распространённый в природе и у человека. Он обнаруживается у 25–30%  
220 здоровых людей в носоглотке и на коже, составляя часть нормальной  
221 микрофлоры [129]. В то же время *S. aureus* является ведущей бактериальной  
222 причиной смертей в 135 странах мира [71] и основным возбудителем как  
223 внебольничных, так и нозокомиальных инфекций — от локальных кожных  
224 поражений до тяжёлых системных заболеваний, включая пневмонию,  
225 эндокардит (смертность 30–40%) и сепсис [116]. Штаммы *S. aureus* часто  
226 выявляются в лёгких пациентов с муковисцидозом, особенно при коинфекции  
227 с *Pseudomonas aeruginosa* [71, 116, 129].

228 Одной из главных угроз, исходящих от *S. aureus*, является его высокая  
229 способность к приобретению устойчивости к антимикробным препаратам.

230 Ключевым примером служат метициллин-резистентные штаммы (MRSA),  
231 устойчивость которых опосредована генами *mecA* или *mecC*,  
232 расположенными на хромосомной кассете SCC<sub>mec</sub> [29]. Эти гены кодируют  
233 альтернативные пенициллинсвязывающие белки (PBP2A, PBP2ALGA),  
234 обладающие низким сродством к  $\beta$ -лактамным антибиотикам и  
235 функционирующие как сериновые протеазы [97].

236 Ванкомицин долгое время оставался препаратом выбора для лечения  
237 MRSA-инфекций, однако в последние годы описаны клинические изоляты с  
238 промежуточной и полной устойчивостью к нему [29]. В качестве альтернативы  
239 всё чаще применяется мупиноцин, что делает мониторинг его эффективности  
240 особенно важным [29].

241 Клеточная стенка *S. aureus* представляет собой многослойную  
242 структуру, ключевым компонентом которой является пептидогликан —  
243 сетчатый полимер, состоящий из чередующихся остатков N-  
244 ацетилглюкозамина (GlcNAc) и N-ацетилмурамовой кислоты (MurNAc) [133].  
245 Гликановые цепи, содержащие в среднем 6–10 дисахаридных единиц,  
246 сшиваются пептидными мостиками. Для *S. aureus* характерны короткие  
247 пептидные стержни, состоящие из L-аланина–D-изоглутамина–L-лизина–D-  
248 аланина–D-аланина, и уникальные пентаглициновые межпептидные мостики,  
249 обеспечивающие высокую степень сшивки (80–90%) и придающие клеточной  
250 стенке прочность и жёсткость [150].

251 Для защиты от лизоцима, фермента врождённого иммунитета, *S. aureus*  
252 модифицирует пептидогликан путём O-ацетилирования гидроксильной  
253 группы C6 MurNAc [150].

254 В клеточную стенку интегрированы два типа тейхоевых кислот:  
255 Тейхоевые кислоты стенки (WTA) — полимеры рибитолфосфата (30–50  
256 звеньев), ковалентно связанные с пептидогликаном через фосфодиэфирную  
257 связь; могут быть модифицированы N-ацетилглюкозамином и D-аланином  
258 [150]; Липотейхоевая кислота (LTA) — амфифильный полимер из ~25 звеньев

259 (1-3)-глицеролфосфата, прикрепленный к цитоплазматической мембране  
260 через диацилглицерольный якорь [51]. D-аланилирование как WTA, так и LTA  
261 (60% и 80% соответственно при низкой солёности) повышает устойчивость  
262 бактерий к катионным антимикробным пептидам [123].

263 Капсула присутствует у большинства клинических изолятов и состоит  
264 из повторяющихся трисахаридных звеньев: D-N-ацетилманносаминуриновая  
265 кислота–L-N-ацетилфукозамин–D-N-ацетилфукозамин. Преобладают  
266 серотипы 5 и 8 (CP5 и CP8), различающиеся положением O-ацетилирования и  
267 степенью N-ацетилирования [51, 123, 133, 150]. Наличие капсулы снижает  
268 эффективность фагоцитоза в 10 раз по сравнению с некапсулированными  
269 штаммами [51, 123, 133, 150].

270 Большинство белков, ассоциированных с клеточной стенкой,  
271 закрепляются к пептидогликану через действие сортаз — ферментов-  
272 транспептидаз, распознающих C-концевой мотив LPXTG и катализирующих  
273 ковалентное присоединение белка к пентаглициновому мостику [48].

274 К числу ключевых поверхностных белков относятся: Белок A (SpA) —  
275 закреплён в клеточной стенке с помощью сортазы A и способен  
276 высвободиться в среду при росте бактерий [45] (молекулы SpA содержат 4–  
277 5 доменов связывания иммуноглобулинов (IgBD) [80]); ClfB (Clumping factor  
278 B) — адгезин, связывающийся с корнеоцитами кожи, особенно при  
279 атопическом дерматите [45]; AdsA (аденозинсинтаза A) — 5'-нуклеотидаза,  
280 катализирующая гидролиз АМР до аденозина [80]; Sbi (стафилококковый  
281 связывающий иммуноглобулин) — секретируемый белок, содержащий два  
282 IgBD-подобных модуля и домены связывания C3d и фактора H [107].

283 Кроме так называемых суперантигенов (SAg), таких как белок SpA,  
284 *Staphylococcus aureus* также продуцирует специфическую группу белков,  
285 известных как стафилококковые суперантигенподобные белки (SSLs),  
286 которые, хотя и не являются классическими суперантигенами, играют важную  
287 роль в манипуляции иммунной системой хозяина [160].

288 Стафилококковые суперантигенподобные белки (SSL) представляют  
289 собой группу секретируемых белков *Staphylococcus aureus*, играющих важную  
290 роль в уклонении от иммунного ответа. SSL3 является высокоспецифичным  
291 антагонистом, который напрямую блокирует функциональную активацию  
292 ключевого рецептора врожденного иммунитета. SSL1 обладает уникальной  
293 протеолитической активностью, направленной на расщепление важных  
294 провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, IL-17A и IFN- $\gamma$ . Экспрессия  
295 гена *ssl1* широко распространена среди клинических штаммов и регулируется  
296 основными глобальными регуляторными системами бактерии. Продукция  
297 SSL1 происходит преимущественно на ранних этапах роста, что определяет  
298 его роль в начальной фазе колонизации и инфекции. В целом, белки семейства  
299 SSL представляют собой многофункциональный арсенал для подавления  
300 защитных реакций хозяина [160].

301 Кроме того, *S. aureus* продуцирует широкий спектр цитолитических и  
302 протеолитических факторов. Гемолизины представлены несколькими типами:  
303  $\alpha$ -токсин (Hla) — порообразующий белок, состоящий из трёх субдоменов  
304 (Cap, Rim, стволовой/трансмембранный домен), образующий гептамерные  $\beta$ -  
305 баррельные поры после связывания с рецептором ADAM10 [155];  $\beta$ -гемолизин  
306 (Hlb) — Mg<sup>2+</sup>-зависимая сфингомиелиназа C, гидролизующая сфингомиелин  
307 мембран [51];  $\delta$ -гемолизин — небольшой амфипатический пептид (26  
308 аминокислот), формируемый в 97% изолятов и способный существовать в  
309 формилированной и деформилированной формах [39];  $\gamma$ -гемолизин. А также  
310 PSM (фенолрастворимые модулянты) — семейство небольших пептидов (22–  
311 25 аминокислот), включающее PSM $\alpha$ , PSM $\beta$  и PSM $\gamma$  [51].

312 *S. aureus* продуцирует лейкоцидины — двухкомпонентные  
313 порообразующие токсины: PVL (лейкоцидин Пантона–Валентайна) —  
314 состоит из LukS-PV и LukF-PV, лизирует преимущественно нейтрофилы [65];  
315 LukAB (LukGH), LukED, HlgAB, HlgCB — также образуют поры в мембранах  
316 лейкоцитов [14].

317 Экзоферментам *S. aureus* включают: Экзофермент S (ExoS) — белок,  
318 содержащий N-концевой домен RhoGAP и C-концевой домен АДФ-  
319 рибозилтрансферазы [10]; Экзотоксин А (P-ExA) — АДФ-рибозилирует  
320 фактор элонгации 2, блокируя синтез белка [103]; Желатиназа и гидролаза  
321 желчных солей — протеолитические ферменты [10, 103, 154].

322 Еще одна группа, продуцируемых метаболитов — бактериоцины  
323 (стафилококковые энтеротоксины, SE). SE относятся к классу суперантигенов.  
324 Наиболее изучены SEA и SEB, продуцируемые многими клиническими  
325 штаммами [57, 91]. Также выделяют токсин синдрома токсического шока-1  
326 (TSST-1), продуцируемый до 1–1,5 мг/мл в биоплёнках [124].

327 В культуральном супернатанте обнаруживаются формилированные  
328 пептиды (например, fMet-Phe-Leu-Phe), действующие как хемоаттрактанты  
329 [51], а при лизисе бактерий высвобождается бактериальная ДНК, содержащая  
330 CpG-мотивы [51].

331 Таким образом, *Staphylococcus aureus* обладает высокой адаптивной  
332 способностью, обеспечиваемой сложной архитектурой клеточной стенки,  
333 разнообразием поверхностных адгезинов и мощным арсеналом  
334 секретируемых токсинов и ферментов. Эти структуры обеспечивают  
335 колонизацию, инвазию, уклонение от фагоцитоза и повреждение тканей  
336 хозяина, что определяет высокую вирулентность патогена и его статус как  
337 одной из главных угроз современной медицины.

### 338 Грамотрицательные бактерии

#### 339 *Klebsiella pneumoniae*

340 *Klebsiella pneumoniae* представляет собой капсулированный  
341 грамотрицательный условно-патогенный микроорганизм, вызывающий  
342 внебольничные и внутрибольничные инфекции, включая цистит, сепсис,  
343 бактериемию, инфекции мягких тканей, а также тяжёлые формы заболеваний,  
344 такие как некротизирующая пневмония, пиогенные абсцессы печени и  
345 эндогенный эндофтальмит [43, 95]. Бактерия способна колонизировать

346 различные области организма, что является первым этапом развития  
347 инфекции [25]. Особую клиническую значимость представляют механизмы  
348 антибиотикорезистентности *K. pneumoniae*, которая обладает врождённой  
349 резистентностью к пенициллину и часто приобретает множественную  
350 лекарственную устойчивость к  $\beta$ -лактамным антибиотикам, включая  
351 карбапенемы. Также выявлены штаммы, устойчивые к аминогликозидам  
352 (например, амикацин и гентамицин), что может быть связано с изменениями в  
353 проницаемости клеток (модификации в системах откачивающих насосов  
354 AcrAB-TolC и KpnEF, потеря порина KpnO) [5]. Внутривидовая  
355 классификация включает классический (сKp) и неклассический (ncKp)  
356 подтипы, различающиеся по вирулентности и резистентности [117].  
357 Глобальная угроза подтверждается данными о 50–100 тыс. смертей ежегодно,  
358 вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами [25]. Хотя *K. pneumoniae*  
359 является условно-патогенным микроорганизмом, она присутствует в  
360 нормальной микробиоте кишечника у  $\sim 1/3$  населения [117].

361 Внешняя мембрана *K. pneumoniae* содержит липополисахарид (LPS) и  
362 капсульный полисахарид (CPS). LPS состоит из трёх частей: липид А  
363 (мембраноанкер), олигосахаридного ядра и О-антигена — повторяющегося  
364 олигосахаридного полимера [117]. Идентифицировано девять О-антигенов,  
365 различающихся составом сахарных мономеров. Антигены O1 и O2 содержат  
366 галактаны, при этом O1 включает D-галактан II, а O2 — менее иммуногенный  
367 D-галактан III [117]. Длина О-антигенов влияет на устойчивость к  
368 комплементу: штаммы с полноразмерными О-антигенами ("гладкий" LPS)  
369 лучше защищены, чем штаммы с укороченными О-антигенами  
370 ("шероховатый" LPS), поскольку О-антигены блокируют связывание C1q и  
371 предотвращают активацию классического пути комплемента [117]. Кроме  
372 того, некоторые штаммы маскируют О-антиген капсулой, что затрудняет  
373 распознавание бактерий иммунной системой. Однако антиген O1 остается  
374 экспонированным независимо от наличия капсулы [117].

375 Капсульный полисахарид (CPS, К-антиген) является ключевым  
376 фактором вирулентности. На сегодняшний день известно более 80 серотипов  
377 капсул [119]. Капсула создаёт физический барьер, защищающий бактерию от  
378 фагоцитоза и комплемента. Некапсулированные штаммы значительно менее  
379 патогенны [117]. Капсулированная *K. pneumoniae* адаптируется к новым  
380 условиям среды за счёт увеличения вязкости или приобретения  
381 гипермуковисцидозного фенотипа, в то время как некапсулированная  
382 увеличивает выработку поверхностного полисахарида и образование  
383 биоплёнки с помощью других механизмов [117].

384 Поверхностные белки играют важную роль в адгезии, устойчивости и  
385 формировании биоплёнок. Основными представителями являются: порины  
386 OmpK35, OmpK36 (аналоги OmpF/OmpC *E. Coli*, имеют тримерную структуру,  
387 состоящую из 16-цепочечных  $\beta$ -бочонков, покрытых полярными остатками во  
388 внутренней поре, которая позволяет проникать  $\beta$ -лактамам), LamB,  
389 OmpK26/37, OmpK38 и PhoE участвующие в диффузии антибиотиков [99];  
390 OmpA — трансмембранный белок, взаимодействующий с пептидогликаном,  
391 критичный для стабильности мембраны и формирования секретируемых  
392 везикул (OMV) [146]. Среди факторов вирулентности *K. pneumoniae* выделяют  
393 белки внешней мембраны (OMP), включая OmpA, ассоциированный с  
394 пептидогликаном липопротейн (Pal) и липопротейн муреина (LppA) [146], а  
395 также фимбрии [42] и сидерофорные системы (например, энтеробактин),  
396 обеспечивающие захват железа и рост бактерий в условиях его дефицита в  
397 организме хозяина [43].

398 Полисахариды биоплёнок *K. pneumoniae* состоят из маннозы, глюкозы,  
399 их аминов и ацетилированных аналогов, экспрессия белков в биоплёнках  
400 различается [94]. Следует отметить, что для адгезии и образования биоплёнок  
401 *K. pneumoniae* использует несколько типов фимбрий. Ключевую роль играют  
402 фимбрии 3-го типа (Mrk), состоящие из субъединицы MrkA, формирующей  
403 стержень, и адгезина MrkD. Их экспрессия критически важна для начальной

404 адгезии и поддержания плотности биоплёнки на абиотических поверхностях  
405 [94]. Фимбрии 1-го типа (маннозо-чувствительные), содержащие адгезин  
406 FimH, экспрессируются у большинства (около 90%) изолятов и могут  
407 компенсировать отсутствие фимбрий 3-го типа благодаря взаимному  
408 регулированию их генов [94]. У многих штаммов также присутствуют  
409 фимбрии ECP, способствующие межклеточной адгезии и стабилизации  
410 биоплёнки, особенно при отсутствии системы Mrk [94]. Реже встречающиеся  
411 Krc-фимбрии ассоциированы с диссеминированными инфекциями [94].

412 Бесклеточный супернатант *K. pneumoniae* содержит внеклеточные  
413 мембранные везикулы (OMV) — сферические структуры диаметром 20–400  
414 нм, образующиеся путём отпочковывания внешней мембраны [92, 98].  
415 Механизмы синтеза OMV можно описать с помощью четырёх моделей: 1)  
416 ослабление связей между внешней мембраной и пептидогликановым слоем; 2)  
417 накопление белков оболочки, пептидогликана и мембранных липидов,  
418 создающее давление на мембрану и вызывающее её выпячивание с  
419 последующим образованием OMV; 3) накопление липополисахаридов и  
420 фосфолипидов, стимулирующих биогенез OMV; 4) воздействие внешних  
421 факторов, вызывающих локальное искривление внешней мембраны бактерий  
422 [92]. Везикулы могут формироваться на любой стадии роста бактерий, но их  
423 продукция и состав зависят от условий культивирования, таких как твердые  
424 среды, жидкие среды или состояние биопленки, а также от внешних факторов,  
425 включая температуру, доступность питательных веществ и воздействие  
426 антибиотиков [92, 98].

427 OMV содержат различные биоактивные вещества, такие как  
428 липополисахариды, пептидогликаны, периплазматические и  
429 цитоплазматические белки, токсины, а также нуклеиновые кислоты [92]. OMV  
430 продуцируются как при нормальных, так и в стрессовых условиях, включая  
431 воздействие антибиотиков, и характеризуются наличием ~159 белков, таких  
432 как OmpA, SlyB, NlpD, а также ДНК и РНК [92, 151]. Протеомный анализ

433 показал, что белки OMV задействованы в 11 биологических процессах, таких  
434 как клеточные процессы, адгезия, метаболизм, межорганизменные  
435 взаимодействия и стресс-ответ [92]. Липиды OMV включают преобладающие  
436 глицерофосфолипиды (~35 %) и жирные кислоты (~33 %), наряду со  
437 значительной долей сфинголипидов (~20 %) [151]. В меньших количествах  
438 присутствовали глицеролипиды (~4%), стероловые липиды (~3%) и  
439 преноловые липиды (~4%). Также было установлено, что существуют  
440 различия в липидном составе OMV между полимиксин-чувствительными и  
441 полимиксин-резистентными штаммами *K. pneumoniae*. Обработка  
442 полимиксином снижала экспрессию белков, связанных с адгезией,  
443 вирулентностью и защитой клеточной стенки у чувствительных штаммов. В  
444 резистентных штаммах, напротив, наблюдалось увеличение уровней белков,  
445 участвующих в биосинтезе LPS, деградации РНК и репарации ДНК, при  
446 воздействии антибиотика [92, 151].

447 Таким образом, *Klebsiella pneumoniae* представляет собой серьёзную  
448 угрозу для общественного здравоохранения благодаря сложным механизмам  
449 патогенности, включая производство внеклеточных везикул, различные  
450 факторы вирулентности и способность формировать биоплёнки. OMV играют  
451 ключевую роль в патогенезе, участвуя в передаче генов устойчивости и  
452 доставке токсинов. Состав OMV зависит от наличия/отсутствия поринов и  
453 других белков внешней мембраны. Особую опасность представляют  
454 механизмы антибиотикорезистентности, такие как  $\beta$ -лактамазы расширенного  
455 спектра и изменения в системах эффлюксных насосов.

#### 456 *Acinetobacter baumannii*

457 *Acinetobacter baumannii* — грамотрицательная коккобацилла, которая  
458 является одной из основных причин внутрибольничных инфекций, особенно в  
459 отделениях интенсивной терапии [153]. Этот условно-патогенный  
460 микроорганизм вызывает широкий спектр тяжелых нозокомиальных  
461 инфекций, включая поражения кожи и мягких тканей, раневые инфекции,

462 инфекции мочевыводящих путей и вторичный менингит. Инфекции особенно  
463 часто развиваются у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями  
464 или после сложных хирургических вмешательств [153].

465 Глобальная угроза этого патогена связана с его способностью быстро  
466 приобретать гены резистентности, что приводит к появлению штаммов с  
467 множественной лекарственной устойчивостью [88]. Многие штаммы *A.*  
468 *baumannii* характеризуются выраженной устойчивостью к различным классам  
469 антибиотиков, включая ампициллин-сульбактам, карбапенемы,  
470 аминогликозиды, тетрациклины и хинолоны. Особенно тревожным является  
471 появление изолятов, демонстрирующих резистентность ко всем основным  
472 антибактериальным препаратам, в том числе к колистину, полимиксину В и  
473 тигециклину [153]. Механизмы резистентности *A. baumannii* включают  
474 ферментативную деградацию антибиотиков, снижение проницаемости  
475 наружной мембраны, активацию эффлюксных насосов и модификацию  
476 целевых белков. Основным механизмом резистентности к  $\beta$ -лактамам  
477 является продукция  $\beta$ -лактамаз, таких как карбапенемазы OXA-23, OXA-  
478 24/40, OXA-58 и металлобета-лактамазы NDM-1 [88]. Снижение экспрессии  
479 поринов, таких как CarO и OprD, также играет ключевую роль в развитии  
480 устойчивости к карбапенемам [132]. Полиморфизмы и вставки мобильных  
481 элементов, таких как ISAba1, также часто коррелируют с множественной  
482 лекарственной устойчивостью [132, 161].

483 Помимо устойчивости к антибиотикам, *A. baumannii* отличается  
484 высокой устойчивостью к неблагоприятным условиям, таким как высыхание  
485 и воздействие дезинфектантов. Это позволяет бактерии длительное время  
486 сохраняться в окружающей среде медицинских учреждений, способствуя  
487 распространению инфекции и возникновению вспышек [153].

488 Клеточная стенка *A. baumannii* играет ключевую роль в поддержании  
489 целостности клетки, взаимодействии с окружающей средой и формировании  
490 устойчивости к антибиотикам. Основными компонентами наружной

491 мембраны являются липополисахарид (LPS), пептидогликан и различные  
492 белки внешней мембраны (OMP). LPS состоит из липида А, олигосахаридного  
493 ядра и О-антигена, которые вместе обеспечивают защиту от иммунного ответа  
494 хозяина [147]. Пептидогликановый слой у грамотрицательных бактерий,  
495 включая *A. baumannii*, значительно тоньше, чем у грамположительных, и  
496 обеспечивает структурную поддержку клетки [137].

497 Среди множества факторов, определяющих устойчивость к  
498 антибиотикам и вирулентность, особое внимание уделяется белкам наружной  
499 мембраны (OMP). В наружной мембране *A. baumannii* обнаружено множество  
500 OMP, таких как OmpA, CarO, OprD-подобные белки, Omp 33–36 кДа, AbuO  
501 (гомолог TolC, индуцируемый окислительным стрессом; участвует в  
502 резистентности к амикацину, меропенему и тигециклину, а также к  
503 хлоргексидину), TolB, DcaP (тримерный порин, связывающий дикарбоновые  
504 кислоты и сульбактам), Opa87/VamA, NmRmpM, CadF, OprF, EF-Tu (фактор  
505 инициации трансляции, обычно цитоплазматический, но также  
506 обнаруживаемый во внешней мембране, где связывается с фибронектином и  
507 опосредует адгезию), CipA (белок, связывающий плазминоген; присутствует в  
508 супернатанте и, вероятно, модулирует протеолитическую активность в  
509 микросреде) и другие [17, 147].

510 Порин, CarO, является белком наружной мембраны, состоящим из 8  
511 цепей и имеющим структуру в форме бета-бочонка. В отличие от других  
512 поринов, он не образует непрерывного канала. Тем не менее, этот белок играет  
513 ключевую роль в транспорте  $\beta$ -лактамов, особенно имипенема, через  
514 мембрану в *A. baumannii*. CarO играет важную роль в обеспечении  
515 устойчивости *A. baumannii* к карбапенемам, действует сходно с другими  
516 поринами и также участвует в процессах клеточной адгезии [162].

517 Еще один порин *A. baumannii*, OprD, переименованный в OссAB1,  
518 представляет собой канал, участвующий в транспорте аминокислот, катионов  
519 металлов ( $Fe^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) и малых молекул. Функциональные данные

520 противоречивы: делеция *oprD* не влияет на MIC  $\beta$ -лактамов у *A. baumannii*, но  
521 снижает чувствительность к карбапенемам у *A. baylyi*. Полиморфизмы и  
522 вставки в *oprD* часто связаны с множественной лекарственной устойчивостью  
523 (MDR). Например, снижение экспрессии или вставки мобильных элементов  
524 (например, ISAbal1) коррелируют с резистентностью к карбапенемам. OссAB1  
525 может способствовать патогенности и устойчивости *A. baumannii*,  
526 поддерживая метаболическую пластичность в условиях иммунного давления  
527 [132].

528 Кроме того, во внешней мембране *A. baumannii* идентифицировано  
529 множество белков с разнообразными функциями, помимо трех ключевых  
530 OMP. Ранее был описан Omp33, который играет важную роль в снижении  
531 проницаемости мембраны благодаря своей структуре закрытого канала. Этот  
532 механизм способствует защите бактерии от стрессовых условий и воздействия  
533 антимикробных агентов. Omp33 является важным фактором вирулентности и  
534 метаболической активности *A. baumannii* [137].

535 В некоторых источниках Omp38 переименован в OmpA-подобные белки  
536 *A. baumannii* (AbOmpA). Было показано, что AbOmpA транслоцируется в ядро  
537 за счет сигнала ядерной локализации (NLS), что приводит к гибели клеток *in*  
538 *vitro* и дегенерации эмбрионов лягушек *in vivo*. Два остатка лизина в NLS  
539 критичны для этого процесса. Последовательности NLS сохраняются только у  
540 клинических штаммов комплекса Aсb, что отличает их от других видов  
541 *Acinetobacter*. AbOmpA также выступает как фактор, индуцирующий  
542 иммунные реакции хозяина. Для понимания механизмов регуляции  
543 субклеточной локализации AbOmpA требуются дальнейшие исследования  
544 [26].

545 Особую роль в патогенности *A. baumannii* играет тримерный  
546 аутотранспортный адгезин Ata, относящийся к суперсемейству тримерных  
547 аутотранспортных адгезинов, которые являются ключевыми факторами  
548 вирулентности у грамотрицательных бактерий. Исследования показывают,

549 что *Ata* играет ключевую роль в образовании биопленок, что особенно важно  
550 для колонизации медицинских устройств и поверхностей *A. baumannii*.  
551 Процесс образования биопленок начинается с автоагрегации бактерий и  
552 формирования микроколоний. *A. baumannii* продуцирует полисахарид поли- $\beta$ -  
553 (1–6)-N-ацетилглюкозамин (PNAG), который является важным компонентом  
554 для структуры биопленок. Хотя на гликановом массиве наблюдается  
555 ограниченное количество терминальных  $\beta$  1–6 GlcNAc структур, данные  
556 поверхностного плазмонного резонанса (SPR) демонстрируют связывание *Ata*  
557 с моносахаридом GlcNAc в нМ диапазоне. Это указывает на потенциал *Ata*  
558 взаимодействовать с терминальными  $\beta$  1–6 GlcNAc структурами.  
559 Предполагается, что экспрессия *Ata* может усиливать межклеточную адгезию  
560 и автоагглютинацию клеток, способствуя тем самым *Ata*-зависимому  
561 увеличению образования биопленок. Однако данная гипотеза требует  
562 дальнейшего экспериментального подтверждения [143].

563 Кроме того, *A. baumannii* продуцирует белки, связанные с биопленкой  
564 (Var Ab), которые секретируются через систему секреции типа I и  
565 способствуют формированию зрелой биопленки. Эти белки играют ключевую  
566 роль в межклеточной адгезии и развитии структур на медицинских  
567 материалах, таких как полистирол и титан. Некоторые штаммы также  
568 кодируют Вар-подобные белки (BLP1 и BLP2), которые выполняют  
569 аналогичные функции. Помимо Вар, важными факторами формирования  
570 биопленки являются продукция поли-N-ацетил-бета-(1-6)-глюкозамина  
571 (PNAG), капсульных полисахаридов и активность ауто транспортеров.  
572 Показано, что антитела против PNAG демонстрируют потенциал для  
573 использования в разработке вакцин [56].

574 *A. baumannii* продуцирует ряд метаболитов, которые могут влиять на  
575 патогенность и взаимодействие с хозяином. К ним относятся  
576 сфингомиелиназы и фосфолипазы (основной пул приходится на фосфолипазы  
577 D (PLD)), которые гидролизуют сфингомиелин и глицерофосфолипиды,

578 производя продукты, участвующие в ключевых физиологических процессах,  
579 таких как динамика мембран и клеточная сигнализация [46]. Эти ферменты  
580 играют важную роль в вирулентности различных патогенов, способствуя  
581 фагосомальному побегу, колонизации тканей и уклонению от иммунного  
582 ответа хозяина [46].

583       Бактериальные сфингомиелиназы (SMases) и фосфолипазы (PLases)  
584 производят метаболиты, влияющие на свойства мембран, такие как текучесть  
585 и проницаемость. Эти ферменты генерируют липидные сигнальные молекулы,  
586 схожие с эукариотическими, например, диацилглицерол (DAG) и церамид  
587 (Cer), которые могут нарушать клеточные процессы. Бактериальные SMases и  
588 PLases представляют собой разнообразную группу ферментов, связанных с  
589 поверхностью или секретируемых патогенами. Они способствуют инфекции,  
590 разрушая мембранные липиды, обеспечивая питательными веществами  
591 бактерии или модулируя клеточные сигналы. Некоторые из этих ферментов  
592 вызывают лизис клеток, тогда как другие активируют механизмы гибели  
593 клеток без разрушения мембран. Эти ферменты могут способствовать  
594 превращению фагосом в репликационные ниши или разрушению  
595 фагосомальных мембран, помогая патогенам избежать иммунного ответа.  
596 Кишечные патогены разрушают слизистый барьер желудочно-кишечного  
597 тракта, а легочные патогены расщепляют сурфактант, вызывая дисфункцию  
598 легких. Некоторые бактериальные ферменты изменяют метаболизм липидов в  
599 клетках хозяина, нарушая сигнальные пути и способствуя прогрессированию  
600 инфекции. Таким образом, SMases и PLases играют ключевую роль в  
601 колонизации тканей, уклонении от иммунитета и выживании патогенов [46].

602       У представителей рода *Acinetobacter* выявлены гомологи нового класса  
603 факторов вирулентности, ассоциированных с нарушением функции эпителия  
604 дыхательных путей — так называемых CFTR-ингибирующих факторов (Cif).  
605 Эти белки проявляют эпоксидгидролазную активность, несмотря на  
606 структурные отличия от классических эпоксидгидролаз, и способны

607 ингибировать регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе  
608 (CFTR). Механизм действия Cif заключается в постэндоцитарной деградации  
609 CFTR, что приводит к снижению его экспрессии на поверхности  
610 эпителиальных клеток и нарушению мукоцилиарного клиренса. В результате  
611 создаются условия, благоприятные для колонизации дыхательных путей и  
612 персистенции бактерий. Аналогичный фактор был описан у *Pseudomonas*  
613 *aeruginosa*, где Cif секретируется как свободно, так и через внеклеточные  
614 мембранные везикулы, что усиливает его доставку к эпителию и способствует  
615 усилению воспаления и бактериальной персистенции [9].

616 Помимо этого, *A. baumannii* продуцирует внеклеточные везикулы  
617 (OMV), содержащие липополисахариды, пептидогликаны, белки и  
618 нуклеиновые кислоты. Эти везикулы играют ключевую роль в передаче генов  
619 устойчивости, доставке токсинов и модуляции иммунного ответа [147].

620 Таким образом, *Acinetobacter baumannii* продуцирует разнообразный  
621 арсенал компонентов, обнаруживаемых в бесклеточном супернатанте: от  
622 структурных (LPS, пептидогликан, капсула), через адгезины (OmpA, Ata,  
623 CarO) и ферменты (PLD, сфингомиелиназы), до специализированных везикул  
624 (OMV) и метаболитов (ацинетобактин, Cif-подобные белки). Этот сложный  
625 «секретом» лежит в основе высокой вирулентности, устойчивости к  
626 антибиотикам и способности бактерии колонизировать как биотические, так и  
627 абиотические поверхности в госпитальной среде

### 628 *Pseudomonas aeruginosa*

629 *Pseudomonas aeruginosa* — грамотрицательный условно-патогенный  
630 микроорганизм, вызывающий тяжёлые рецидивирующие инфекции у  
631 пациентов с ослабленным иммунитетом. Этот полирезистентный патоген  
632 ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью [77]. *P. aeruginosa*  
633 провоцирует острые и хронические респираторные инфекции, инфекции  
634 мочевыводящих путей, ран, отит, эндокардит, остеомиелит, инфекции  
635 роговицы и системные инфекции [8]. Особенно высока смертность среди

636 пациентов с муковисцидозом (МВ) и онкологическими заболеваниями, где *P.*  
637 *aeruginosa* является наиболее распространённым грамотрицательным  
638 патогеном, выявляемым у 49,56% больных МВ [2, 8].

639 Устойчивость *P. aeruginosa* к антибиотикам обусловлена практически  
640 всеми известными механизмами бактериальной резистентности. Многие  
641 штаммы проявляют устойчивость к фторхинолонам,  $\beta$ -лактамам и  
642 аминогликозидам из-за мутаций в генах, кодирующих ДНК-гиразу,  
643 топоизомеразу IV или эффлюксные насосы. Сверхэкспрессия систем  
644 эффлюксных насосов снижает внутриклеточное накопление антибиотиков,  
645 что способствует развитию множественной лекарственной устойчивости [8,  
646 121].

647 Бесклеточный супернатант *P. aeruginosa* содержит широкий спектр  
648 факторов вирулентности, включая белки внешней мембраны, протеазы,  
649 экзотоксины и внеклеточные мембранные везикулы (OMV).

650 Ключевые компоненты клеточной стенки, такие как липополисахарид  
651 (LPS), пептидогликан и капсула, также могут присутствовать в супернатанте  
652 [18]. LPS *P. aeruginosa* отличается значительной вариабельностью структуры  
653 липида А, которая зависит от штамма и условий роста. Гексацелированная  
654 форма LPS, преимущественно производимая штаммами из хронически  
655 инфицированных легких пациентов с МВ, стимулирует большее воспаление  
656 по сравнению с пентаацелированной формой [18].

657 Среди белков внешней мембраны *P. aeruginosa* наибольшее значение  
658 имеют порины, которые можно разделить на четыре класса. К первому классу  
659 относятся неспецифические порины, обеспечивающие медленную диффузию  
660 малых гидрофильных молекул. Примером является OprF, основной  
661 неспецифический порин, необходимый для роста клеток в среде с низкой  
662 осмолярностью и поддержания формы клетки. OprF состоит из трёх доменов:  
663 N-концевого (формирование  $\beta$ -цилиндра), шарнирной области (дисульфидные  
664 связи) и C-концевого [128]. Ко второму классу относятся специфические

665 порины, обладающие участками для связывания определённого набора  
666 молекул. Например, OprB индуцируется при росте на глюкозе и участвует в  
667 транспорте сахаров, а OprP обеспечивает высокоспецифичный транспорт  
668 фосфата. К третьему классу относятся управляемые ионами белки, такие как  
669 OprC, отвечают за поглощение ионных комплексов, включая железо. К  
670 четвертому классу относятся эффлюксные порины, такие как OprM,  
671 участвуют в выведении антибиотиков и других токсичных веществ. OprM  
672 является частью системы множественной лекарственной устойчивости и  
673 формирует тримерный канал, пронизывающий внешнюю мембрану и  
674 периплазму [62].

675 Кроме того, внешняя мембрана содержит рецепторы, такие как FrvA  
676 (рецептор пиовердина) и PhuR (рецептор гема), которые играют важную роль  
677 в захвате железа. Эти белки могут присутствовать в бесклеточном  
678 супернатанте в виде внеклеточных мембранных везикул (OMV) и  
679 модулировать иммунный ответ хозяина [62].

680 Адгезия *P. aeruginosa* на поверхности тканей и абиотических субстратах  
681 обеспечивается фимбриями и жгутиковыми протеинами. Наиболее  
682 значимыми являются фимбрии IV типа, способные взаимодействовать с  
683 углеводными участками и ДНК-комплексами. Поверхностные белки, такие  
684 как OprQ и OprF, также участвуют в адгезии, особенно на субстратах, таких  
685 как муцин, ламинин и фибронектин. При отсутствии специфических сайтов  
686 для адгезии бактерии сначала синтезируют внеклеточный матрикс, состоящий  
687 из полисахаридов (альгинат, Psl, Pel), ДНК и рамнолипидов, а затем  
688 фиксируются на этом матриксе [2].

689 Среди секретируемых факторов вирулентности выделяются протеазы,  
690 такие как щелочная протеаза (AP) и эластаза, которые подавляют активность  
691 НК-клеток и вызывают апоптоз фагоцитов, включая дендритные клетки,  
692 макрофаги и нейтрофилы [27]. Важную роль играет система секреции III типа  
693 (T3SS), через которую *P. aeruginosa* вводит эффекторные белки (ExoS, ExoT,

694 EхoY, EхoU) непосредственно в цитозоль клетки хозяина [63]. Эти белки  
695 нарушают ключевые функции иммунной, эпителиальной и эндотелиальной  
696 систем.

697 Особое внимание уделяется EхoU, который присутствует в 30%  
698 клинических изолятов и функционирует как убиквитин-активируемая  
699 фосфолипаза А2 (PLA2). EхoU нарушает плазматическую мембрану клеток-  
700 хозяев, вызывая быстрый цитолиз, особенно в нейтрофилах лёгких [63].  
701 Штаммы, кодирующие EхoU, связаны с тяжёлыми клиническими исходами и  
702 высокой летальностью [37, 49, 63]. Оставшиеся три эффекторных белка T3SS  
703 выполняют следующие функции: EхoY — аденилатциклаза, увеличивающая  
704 внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата (сАМР), что  
705 вызывает реорганизацию актинового цитоскелета [10]; EхoS и EхoT —  
706 содержат N-концевые домены RhoGAP и C-концевые домены АДФ-  
707 рибозилтрансферазы, модифицирующие белки хозяина через процесс АДФ-  
708 рибозилирования [10].

709 Также к секретируемым факторам относится экзотоксин А (Р-ЕхА),  
710 продуцируемый большинством штаммов *P. aeruginosa*, ингибирует синтез  
711 полипептидов путём АДР-рибозилирования фактора элонгации 2 и оказывает  
712 прямое цитотоксическое действие на различные клетки, включая макрофаги,  
713 фибробласты, гепатоциты и предшественники лейкоцитов [103]. Р-ЕхА также  
714 усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-2 и  
715 IFN- $\gamma$ , что может способствовать развитию септического шока [103].

716 Ещё одним компонентом выступает система секреции II типа (T2SS)  
717 экспортёр LasB разрушает цитокины и рецепторы на поверхности  
718 эукариотических клеток, участвуя в уклонении бактерий от иммунной  
719 системы хозяина [11]. LasB подавляет защитные механизмы эпителия, такие  
720 как сурфактант, цитокины, антимикробные молекулы и рецепторы [11]. Этот  
721 фермент также нарушает функцию альвеолярных макрофагов, снижая их  
722 способность уничтожать бактерии [11].

723 Патогенез многих инфекций *P. aeruginosa* связан с образованием  
724 биопленок, где бактерии заключены во внеклеточное полимерное вещество  
725 (EPS), состоящее из полисахаридов, белков и внеклеточной ДНК [77]. EPS  
726 действует как барьер, препятствующий диффузии антимикробных агентов и  
727 иммунных клеток, что затрудняет уничтожение глубоких слоёв  
728 микросообществ [77].

729 В ходе метаболомного анализа культуры *P. aeruginosa* были  
730 детектированы ключевые вторичные метаболиты, определяющие  
731 вирулентность и межклеточную коммуникацию бактерии. Согласно базе  
732 данных *Pseudomonas aeruginosa* Metabolome Database (PAMDB), метаболом *P.*  
733 *aeruginosa* охватывает более 4370 малых молекул и 938 метаболических путей  
734 [66]. Были идентифицированы: феназины (включая пиоцианин,  
735 генерирующий окислительный стресс в клетках хозяина); алкилхинолоны  
736 (ключевые молекулы системы кворум-сенсинга); гомосериновые лактоны  
737 (регуляторы экспрессии генов вирулентности); рамнолипиды (обладающие  
738 мембранотропным и иммуносупрессивным действием).

739 Кроме того, был обнаружен цианистый водород (HCN), продукт  
740 вторичного метаболизма при высокой плотности клеток, который ингибирует  
741 цитохромоксидазу, нарушая аэробное дыхание клеток хозяина [34]. Также в  
742 супернатанте присутствовали метаболиты центральных путей, такие как  
743 пируват, цитрат и фосфоенолпируват, способные опосредованно влиять на  
744 метаболизм клеток микросреды [34, 66].

745 Таким образом, *Pseudomonas aeruginosa* представляет собой сложный  
746 патоген, обладающий множеством механизмов уклонения от иммунной  
747 системы хозяина и подавления защитных реакций организма. Бактерия  
748 продуцирует разнообразные факторы вирулентности, включая экзотоксины  
749 системы секреции III типа (ExoS, ExoT, ExoU, ExoY), щелочную протеазу,  
750 эластазу, экзотоксин A, LasB, внеклеточные мембранные везикулы (OMV) и  
751 вторичные метаболиты (пиоцианин, HCN, рамнолипиды). Эти факторы

752 играют ключевую роль в нарушении функций иммунных клеток,  
753 формировании устойчивости к антибиотикам и поддержании хронических  
754 инфекций.

#### 755 *Enterobacter spp.*

756 Род *Enterobacter*: грамотрицательные факультативно анаэробные  
757 палочки, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae* [33]. Этот род описан  
758 в 1960 году и включает 22 вида, среди которых наиболее клинически  
759 значимыми являются *E. aerogenes*, *E. cloacae* и *E. hormaechei*. Эти виды часто  
760 выявляются при внутрибольничных инфекциях, особенно у пациентов с  
761 ослабленным иммунитетом, находящихся в отделениях интенсивной терапии  
762 (ОИТ) [33].

763 Устойчивость *Enterobacter spp.* к антибиотикам обусловлена  
764 множеством механизмов, включая активацию генов-регуляторов, изменение  
765 экспрессии белков и продукцию  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра.  
766 Врождённая резистентность к ампициллину, амоксициллину,  
767 цефалоспорином первого поколения и цефокситину связана с конститутивной  
768 экспрессией  $\beta$ -лактамазы AmpC. Дерепрессия этих ферментов *in vivo* может  
769 быть вызвана применением цефалоспоринов третьего поколения и  
770 монобактамов, что приводит к резистентности ко многим  $\beta$ -лактамным  
771 препаратам [33].

772 Цефалоспорины четвёртого поколения (например, цефепим и  
773 цефпиром) и карбапенемы остаются высокоэффективными против  
774 большинства штаммов *Enterobacter spp.*, хотя их использование  
775 рекомендуется ограничивать для предотвращения развития устойчивости.  
776 Аминогликозиды, особенно амикацин, сохраняют активность против более  
777 чем 95% штаммов, несмотря на наличие плазмид, кодирующих ферменты,  
778 модифицирующие аминогликозиды [33].

779 В составе внешней мембраны *Enterobacter spp.* обнаружены три общих  
780 порина: Omp35, Omp36 и Omp37, а также два специфических порина — LamB

781 и PhoE, структурно и функционально сходных с аналогичными белками *E. coli*  
782 [33]. Omp35 и Omp36 формируют тримерные комплексы, где каждая  
783 субъединица содержит гидрофильный канал с характерной структурой β-  
784 бочонка. Эти порины способствуют транспорту антибиотиков через  
785 наружную мембрану, обеспечивая их накопление в периплазматическом  
786 пространстве. Однако при воздействии антибиотиков наблюдаются изменения  
787 в экспрессии поринов, что снижает восприимчивость бактерий. Например,  
788 потеря Omp35 и Omp36 часто наблюдается у карбапенем-устойчивых  
789 штаммов *E. aerogenes* и *E. cloacae* [33].

790 Потеря поринов также оказывает влияние на патогенность бактерий.  
791 Так, изоляты *E. aerogenes*, лишённые Omp35 и Omp36, демонстрируют  
792 сниженную вирулентность в модели *Caenorhabditis elegans*. Аналогичные  
793 наблюдения были сделаны для других представителей семейства  
794 *Enterobacteriaceae*, таких как *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*, что подтверждает  
795 важность поринов для поддержания вирулентности и стабильности клеточной  
796 оболочки во время колонизации. В некоторых случаях малый белок внешней  
797 мембраны OmpX подавляет экспрессию поринов, что также связано с  
798 развитием устойчивости к антибиотикам [33].

799 Кроме того, внешний мембранный канал TolC участвует в активности  
800 эффлюксных насосов и секреции. Комплекс AcrAB-TolC был охарактеризован  
801 у *E. cloacae* и *E. aerogenes* и играет ключевую роль в снижении  
802 чувствительности к антибиотикам. Исследования на мышах подтвердили  
803 важность этого комплекса для бактериальной физиологии [33].

804 Основными факторами вирулентности *Enterobacter spp.* являются  
805 эндотоксины, системы секреции III типа (TTSS) и способность формировать  
806 биопленки. Эндотоксины, или липополисахариды (LPS), играют ключевую  
807 роль в развитии септического шока. Исследования показали, что LPS  
808 *Enterobacter spp.* характеризуются высокой гетерогенностью, включая  
809 пятнадцать различных молекулярных форм липида А. Корреляция между

810 вирулентностью и наличием 2-гидроксимиристиновой кислоты в качестве  
811 вторичного заместителя в липиде А подчеркивает её значение как  
812 потенциального маркера риска [7].

813 Система секреции III типа (TTSS) была обнаружена у 27% клинических  
814 изолятов *E. cloacae*. Этот механизм позволяет бактериям доставлять токсины  
815 непосредственно в клетки хозяина, разрушая фагоциты и эпителиальные  
816 клетки и способствуя распространению инфекции в интерстициальной ткани  
817 [7]. Кроме того, штаммы *E. cloacae* могут вызывать апоптоз эпителиальных  
818 клеток кишечника человека, что становится дополнительной стратегией для  
819 разрушения тканей и развития системной инфекции [7].

820 Кроме того, факторами вирулентности *Enterobacter spp.* являются  
821 жгутики, фимбрии и сидерофоры. Жгутики обеспечивают подвижность,  
822 образование биоплёнок, экспорт белков и адгезию [33]. Фимбрии, такие как  
823 FimA, FimG и FimH, коррелируют с адгезией бактерий *in vitro* и могут быть  
824 обнаружены с помощью реакции гемагглютинации [33]. У *E. aerogenes* были  
825 идентифицированы гены, кодирующие факторы вирулентности, такие как  
826 fimH, mrkD и usfM, которые играют ключевую роль в адгезии и формировании  
827 биоплёнок. Также обнаружены гены kfu, entB и ybtS, участвующие в  
828 продукции сидерофоров [33].

829 Биопленки играют важную роль в адаптации *Enterobacter spp.* к  
830 различным условиям среды. Было установлено, что 78% клинических  
831 штаммов комплекса *E. cloacae* содержат оперон csgBA, связанный с синтезом  
832 курлей (curlins), которые участвуют в адгезии и инвазии клеток хозяина.  
833 Экспрессия генов csgA и csgD коррелирует со способностью штаммов  
834 формировать биопленки [82].

835 Метаболом *Enterobacter spp.* включает широкий спектр соединений,  
836 многие из которых могут быть обнаружены в бесклеточном супернатанте. В  
837 исследовании 2024 года анализ метаболома *E. cloacae* с помощью жидкостной  
838 хроматографии и масс-спектрометрии выявил 302 дифференциальных

839 метаболита. Большая часть этих соединений относится к карбоновым  
840 кислотам и их производным, липидам прегненолона, тритерпеноидам,  
841 сфинголипидам, пептидам и азотсодержащим производным карбоновых  
842 кислот [41]. Примеры выявленных метаболитов включают  $\gamma$ -глутамил-L-  
843 путресцин, пилокарпиновую кислоту, ганодериевую кислоту Mj, узаригенин и  
844 другие. Эти соединения могут влиять на взаимодействие бактерий с хозяином,  
845 модулируя воспалительный ответ или изменяя микросреду для поддержания  
846 роста. Например, карбоновые кислоты и их производные могут играть роль в  
847 регуляции pH и создании условий, благоприятных для колонизации [41].

848 Таким образом, *Enterobacter spp.* представляют собой сложные условно-  
849 патогенные микроорганизмы, обладающие широким спектром механизмов  
850 устойчивости и патогенности. Ключевыми продуктами, обнаруживаемыми в  
851 бесклеточном супернатанте, являются эндотоксины (LPS), белки внешней  
852 мембраны (Omp35, Omp36, TolC) и внеклеточные мембранные везикулы  
853 (OMV), содержащие факторы вирулентности и устойчивости, а также пул  
854 метаболитов. Эти компоненты играют важную роль в адаптации бактерий к  
855 стрессовым условиям, взаимодействию с хозяином и развитию инфекций.  
856 Понимание их структуры и функций открывает новые возможности для  
857 разработки маркеров риска и стратегий лечения инфекций, вызванных  
858 *Enterobacter spp.*

859 Суммируя данные необходимо отметить, что бактерии группы ESKAPE  
860 продуцируют огромное разнообразие биоактивных молекул — от  
861 структурных компонентов клеточной стенки (пептидогликан, липотейхоевые  
862 и тейхоевые кислоты, LPS, капсульные полисахариды) до секретируемых  
863 факторов: порообразующих токсинов (альфа-токсин, лейкоцидины,  
864 гемолизины), протеолитических ферментов (желатиназа, эластаза, LasB),  
865 суперантигеноподобных белков (SSL, SpA), внеклеточных мембранных  
866 везикул (OMV) и метаболитов (SCFA, феназины, рамнолипиды). Клетки  
867 хозяина взаимодействуют не только непосредственно с бактериальными

868 клетками, но и с широким спектром их секретлируемых и высвобождаемых  
869 метаболитов, которые формируют сложное микробное микроокружение. Эти  
870 биоактивные молекулы распространяются в биологических жидкостях и  
871 тканях, оказывая системное иммуномодулирующее воздействие даже в  
872 отсутствие прямого контакта с патогеном. В связи с этим, для понимания  
873 механизмов иммунной дисрегуляции при инфекциях, вызванных ESKAPE-  
874 патогенами, необходимо детально изучать, как именно этот молекулярный  
875 репертуар взаимодействует с лейкоцитами, и в особенности — с  
876 естественными киллерами (НК-клетками), ключевыми эффекторами  
877 врождённого иммунитета. Такое понимание требует последовательного  
878 анализа рецепторного аппарата НК-клеток и внутриклеточных сигнальных  
879 путей, определяющих их функциональный ответ.

#### 880 [Рецепторы естественных киллеров и их сигнальные пути](#)

881 Естественные киллеры (НК-клетки) представляют собой лимфоциты  
882 врождённого иммунитета, обладающие цитотоксической активностью [19].  
883 Одной из ключевых особенностей НК-клеток является распознавание  
884 мишеней по принципу «отсутствия своего» — они активируются при  
885 снижении или потере экспрессии молекул МНС-I, характерных для здоровых  
886 клеток. Принятие решения о цитотоксичности осуществляется путём  
887 «взвешивания» сигналов «за» и «против», при этом доминирование  
888 ингибирующих сигналов подавляет активацию даже в присутствии  
889 активирующих лигандов [102].

890 НК-клетки экспрессируют огромное разнообразие рецепторов,  
891 определяющих их функциональные возможности. В данном разделе  
892 представлены основные классы рецепторов НК-клеток — адгезионные,  
893 цитокиновые, активирующие, ингибирующие, рецепторы апоптоза — с  
894 описанием их лигандов и соответствующих сигнальных каскадов. Все эти  
895 классы подробно описаны в обзоре «Естественные киллеры: происхождение,  
896 фенотип, функции» (Тыщук Е.В. и соавторы) [3].

## 897 Молекулы адгезии

898 Адгезия к клетке-мишени является необходимым этапом формирования  
899 иммунологического синапса и последующей дегрануляции. НК-клетки  
900 экспрессируют широкий спектр адгезионных молекул как из суперсемейства  
901 интегринов, так и из иммуноглобулинового (IgSF) и селектинового семейств  
902 [3].

903 Так, например, особое значение имеет LFA-1 (CD11a/CD18), который  
904 участвует как в начальной адгезии, так и в формировании периферической  
905 зоны (pSMAC) иммунологического синапса. Взаимодействие LFA-1 с ICAM-  
906 1 на мишени стабилизирует контакт и способствует кластеризации  
907 активирующих рецепторов в центральной зоне (cSMAC) [162]. Экспрессия L-  
908 selectin (CD62L) ограничена преимущественно CD56bright субпопуляцией и  
909 определяет их способность к миграции в лимфоидные органы и эндометрий  
910 [158, 164].

## 911 Рецепторы цитокинов

912 Для развития, выживания, пролиферации и активации НК-клетки  
913 используют сигнальные пути, запускаемые цитокинами.

914 Так, например, наибольшее значение для онтогенеза НК-клеток имеет  
915 сигнальный комплекс IL-15R $\alpha$ /IL-2R $\beta$ / $\gamma$ c. IL-15, представленный в *trans*-  
916 форме на стромальных клетках и дендритных клетках, является ключевым  
917 фактором выживания и пролиферации НК-предшественников в костном мозге  
918 и периферических лимфоидных органах [47]. IL-2 связывается с рецепторным  
919 комплексом, состоящим из цепей IL-2R $\alpha$  (CD25), IL-2R $\beta$  (CD122) и  $\gamma$ c  
920 (CD132); при этом цепь CD25 экспрессируется преимущественно на  
921 активированных НК-клетках и служит маркером их функционального  
922 состояния [47]. IL-2, в отличие от IL-15, активно продуцируется Т-  
923 лимфоцитами и усиливает цитотоксичность зрелых НК-клеток, но может  
924 способствовать и экспансии регуляторных Т-клеток [47].

925 **Ингибирующие рецепторы**

926 Основной функцией ингибирующих рецепторов является «опознавание  
927 своего» через связывание с молекулами главного комплекса  
928 гистосовместимости I класса (МНС-I), экспрессируемыми на поверхности  
929 здоровых клеток [3]. При связывании ингибирующих рецепторов с их  
930 лигандами происходит фосфорилирование ITIM-мотивов под действием киназ  
931 семейства Src (SFK). Фосфорилированные ITIM рекрутируют  
932 тирозинфосфатазы SHP-1 и SHP-2, которые дефосфорилируют ключевые  
933 компоненты активирующих сигнальных путей, такие как Vav1, LAT и PLC $\gamma$ 1/2  
934 [3, 96]. Кроме того, LAT может быть убиквитинилирован убиквитинлигазами  
935 c-Cbl и Cbl-b, что приводит к его деградации и подавлению активации НК-  
936 клеток [81].

937 Ключевым представителем МНС-I-специфических ингибирующих  
938 рецепторов является комплекс CD94/NKG2A, распознающий HLA-E,  
939 стабилизированный пептидом лидер-последовательности классических  
940 молекул HLA-I [127]. Рецептор KIR2DL4 обладает уникальным двойственным  
941 характером: в эндосомах он связывает растворимый HLA-G и через  
942 ассоциацию с адаптером Fc $\epsilon$ RI $\gamma$  запускает активирующий путь (NF- $\kappa$ B, AKT),  
943 тогда как на мембране — передаёт ингибирующий сигнал через ITIM [53, 127].  
944 Ингибирующие рецепторы, не связывающие МНС-I (например, TIGIT, Siglec-  
945 7), участвуют в регуляции активности при взаимодействии с неклассическими  
946 лигандами, часто экспрессируемыми в опухолевом микроокружении [64].

947 **Активирующие рецепторы**

948 Активирующие рецепторы НК-клеток не имеют собственных  
949 сигнальных доменов и для передачи сигнала ассоциируются с адаптерными  
950 белками, содержащими ITAM-мотивы (Fc $\epsilon$ RI $\gamma$ , CD3 $\zeta$ , DAP12) или YxxM-  
951 мотив (DAP10) [2, 21]. При связывании с лигандами ITAM-мотивы  
952 фосфорилируются Src-семейства киназами (Lck, Fyn), что приводит к

953 рекрутированию тирозинкиназ Syk/ZAP-70, активации фосфолипазы C $\gamma$   
954 (PLC $\gamma$ ), PI3K, Vav1 и запуску кальциевых и MAPK-каскадов [2, 21].

955 Особую роль играет CD16 (Fc $\gamma$ RIII) — единственный рецептор,  
956 способный самостоятельно инициировать активацию НК-клетки при  
957 связывании с IgG, опсонизирующими клетку-мишень, что лежит в основе  
958 антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) [102]. Рецепторы  
959 NCR (NKp46, NKp30, NKp44) являются характерными маркерами НК-клеток  
960 и вносят основной вклад в распознавание «нестрессовых» мишеней [3]. NKp44  
961 экспрессируется только на активированных НК-клетках и может содержать  
962 ингибирующий ITIM-подобный мотив в одном из изоформ (NKp44-1), что  
963 придаёт ему бифункциональные свойства [3]. Рецептор DNAM-1 (CD226)  
964 служит коактивирующей молекулой, усиливающим сигналы от NKG2D и  
965 2B4, но вступает в конкурентные взаимодействия с ингибирующими  
966 рецепторами TIGIT и CD96 за общие лиганды CD155/CD112 [3, 47].

967 Помимо мембранных рецепторов, НК-клетки экспрессируют  
968 внутриклеточный паттерн-распознающий рецептор NOD2, который  
969 распознаёт мурамилдипептид (MDP) — консервативный фрагмент  
970 пептидогликана грамположительных и грамотрицательных бактерий.  
971 Активация NOD2 запускает сигнальный каскад через RIPK2 и NF- $\kappa$ B, что  
972 приводит к продукции провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IFN-  
973  $\gamma$ , и усиливает цитотоксическую функцию НК-клеток. Более того, NOD2-  
974 зависимая активация НК-клеток может быть потенцирована интерфероном- $\gamma$ ,  
975 что создаёт положительную обратную связь в антибактериальном иммунном  
976 ответе [21].

977 Наконец, НК-клетки экспрессируют Toll-подобные рецепторы (TLR1,  
978 TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9), что позволяет им  
979 напрямую распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны  
980 (PAMPs), включая флагеллин, липопептиды и LPS [3]. Активация TLR  
981 запускает сигнальные каскады с участием адаптеров MyD88, TIRAP/Mal, TRIF

982 и Tollip, что приводит к активации транскрипционных факторов NF-κB и IRF,  
983 и, как следствие, к продукции провоспалительных цитокинов и модуляции  
984 цитотоксичности [3].

### 985 Рецепторы и лиганды смерти, а также другие функционально значимые 986 молекулы

987 Помимо классических активирующих и ингибирующих рецепторов,  
988 НК-клетки экспрессируют ряд молекул, участвующих в индукции апоптоза  
989 клеток-мишеней или служащих маркерами функционального состояния.  
990 Среди них — рецепторы и лиганды, входящие в систему фактора некроза  
991 опухолей (TNF-семейства), а также молекулы, связанные с экзоцитозом и  
992 модуляцией иммунного ответа.

993 Рецептор Fas (CD95) и его лиганд FasL (CD95L) образуют классическую  
994 пару, участвующую в запуске экзогенного пути апоптоза. Связывание FasL на  
995 НК-клетке с Fas на мишени приводит к рекрутированию адаптерного белка  
996 FADD и прокаспазы-8 с формированием DISC (Death-Inducing Signaling  
997 Complex), что инициирует каскад каспаз и апоптоз [47]. Аналогичный  
998 механизм реализуется при взаимодействии TRAIL (CD253) с его  
999 функциональными рецепторами DR4/DR5, выраженными на поверхности  
1000 опухолевых и инфицированных клеток [21, 47]. Ингибирующие рецепторы  
1001 TRAIL (DcR1, DcR2, остеопротегерин) не содержат внутриклеточного домена  
1002 смерти и действуют как «рецепторы-ловушки», блокируя апоптотический  
1003 сигнал [3].

1004 Помимо цитотоксических функций, НК-клетки участвуют в регуляции  
1005 иммунного ответа через CD40L (CD154), взаимодействующий с CD40 на  
1006 антиген-презентирующих клетках и способствующий их активации и  
1007 созреванию [47].

1008 Существенным маркером функциональной активности НК-клеток  
1009 является LAMP-1 (CD107a) — лизосомальный ассоциированный мембранный  
1010 белок, который транслоцируется на поверхность клетки при экзоцитозе

1011 цитолитических гранул [47]. Выявление CD107a методом проточной  
1012 цитометрии широко используется как прямой показатель дегрануляции и  
1013 цитотоксического потенциала НК-клеток *in vitro* и *ex vivo* [3, 47].

1014 Таким образом, НК-клетки обладают сложным молекулярным  
1015 репертуаром, включающим адгезионные молекулы, цитокиновые рецепторы,  
1016 активирующие и ингибирующие рецепторы, а также внутриклеточные  
1017 паттерн-распознающие рецепторы (NOD2, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5,  
1018 TLR6, TLR7, TLR8, TLR9). Эта молекулярная гетерогенность позволяет НК-  
1019 клеткам не только распознавать «отсутствие своего» на поражённых клетках,  
1020 но и напрямую реагировать на патоген-ассоциированные молекулярные  
1021 паттерны (PAMPs), поступающие из внеклеточной среды. Сигнальные пути  
1022 НК-клеток формируют динамическую сеть, где специфичность ответа  
1023 определяется комбинацией экспрессируемых рецепторов, плотностью  
1024 лигандов на мишени, действием цитокинов, стадией дифференцировки клеток  
1025 и микроокружением. Эти особенности подчёркивают двойственную природу  
1026 НК-клеток как ключевых эффекторов врождённого иммунитета и важных  
1027 регуляторов адаптивного ответа.

1028 Учитывая, что бактерии группы ESKAPE продуцируют широкий спектр  
1029 структурных компонентов и секретируемых факторов, способных  
1030 взаимодействовать с указанными рецепторами, крайне важно изучать влияние  
1031 этих продуктов на функции НК-клеток. Однако, ввиду ограниченности  
1032 прямых данных о воздействии метаболитов ESKAPE-патогенов именно на  
1033 НК-клетки, анализ необходимо расширить за счёт рассмотрения их эффектов  
1034 на другие популяции лейкоцитов — моноциты, макрофаги, дендритные клетки  
1035 и нейтрофилы, — которые не только сами являются мишенями бактериальных  
1036 токсинов, но и опосредованно регулируют активность НК-клеток через  
1037 цитокины, лиганды и антигенпрезентацию. В следующем разделе  
1038 рассматривается влияние продуктов бактерий группы ESKAPE на функции  
1039 лейкоцитов, в том числе естественных киллеров, с акцентом на молекулярные

1040 мишени и сигнальные каскады, лежащие в основе иммунной дисрегуляции  
1041 при инфекциях, вызванных данными возбудителями.

1042 [Влияние продуктов различных бактерий, в том числе группы ESKAPE,](#)  
1043 [на функции лейкоцитов, в том числе естественных киллеров](#)

1044 Распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов  
1045 (РАМР) представляет собой фундаментальный этап инициации врождённого  
1046 иммунного ответа. Среди наиболее консервативных и функционально  
1047 значимых РАМР выделяются липотейхоевая кислота (LTA) и пептидогликан,  
1048 структурные элементы клеточной стенки грамположительных бактерий. LTA,  
1049 представляющая собой диацелированный гликолипид, преимущественно  
1050 взаимодействует с гетеродимером TLR2/TLR6, а в определённых условиях —  
1051 с TLR2/TLR1, что сопровождается рекрутированием адапторного белка  
1052 MyD88, активацией киназ IRAK1/4, TRAF6 и последующей транслокацией  
1053 транскрипционного фактора NF-κB в ядро. Этот каскад приводит к продукции  
1054 провоспалительных цитокинов — TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 и MCP-1 —  
1055 моноцитами, макрофагами и дендритными клетками [51, 105, 149]. Степень  
1056 воспалительного ответа существенно зависит от посттрансляционных  
1057 модификаций LTA: D-аланилирование её глицерофосфатного остова  
1058 усиливает связывание с TLR2 и повышает индукцию TNF-α и MIP-2, тогда как  
1059 деградация аланиновых заместителей (например, под действием плавиковой  
1060 кислоты) резко снижает иммуногенность молекулы [86]. Важно отметить, что  
1061 очищенная LTA *S. aureus* и *B. subtilis* вызывает сходную степень активации  
1062 TLR2, в то время как пневмококковая LTA демонстрирует заметно меньшую  
1063 активность, что указывает на структурную специфичность распознавания [50,  
1064 51].

1065 Пептидогликан, несмотря на высокую консервативность гликановой  
1066 цепи (чередующиеся остатки N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой  
1067 кислоты), проявляет контекст-зависимую иммуногенность. Нерастворимые  
1068 полимеры высокой молекулярной массы слабо воспалительны; их

1069 ферментативный гидролиз до низкомолекулярных фрагментов, в частности до  
1070 мурамилдипептида (MDP), резко усиливает биологическую активность [51].  
1071 MDP является лигандом внутриклеточного рецептора NOD2,  
1072 экспрессируемого преимущественно в моноцитах, макрофагах и  
1073 эпителиальных клетках [113]. Связывание MDP с NOD2 инициирует  
1074 рекрутирование RIP2, активацию TAK1 и ИКК-комплекса, что приводит к  
1075 фосфорилированию I $\kappa$ B $\alpha$ , его деградации и высвобождению NF- $\kappa$ B [23, 125].  
1076 Именно этот путь лежит в основе способности *SagA E. faecium* усиливать  
1077 барьерную функцию кишечника: генерируя GlcNAc-MDP, *SagA* активирует  
1078 NOD2-зависимую экспрессию генов *Muc2*, *cryptdin-2* и *RegIII $\gamma$* , укрепляя  
1079 слизистую защиту и ограничивая транслокацию патогенов [23, 32, 120, 125].  
1080 Данные свидетельствуют, что высокоочищенный пептидогликан не  
1081 стимулирует TLR2 — ранее описанный эффект, скорее всего, обусловлен  
1082 примесями LTA в коммерческих препаратах [144]. В *in vivo*, однако, синергия  
1083 пептидогликана и LTA приводит к многократному усилению продукции TNF-  
1084  $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , что может способствовать развитию септического шока и  
1085 полиорганной недостаточности [140].

1086 Распознавание грамотрицательных бактерий реализуется  
1087 преимущественно через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4),  
1088 взаимодействующий с липополисахаридом (LPS) в комплексе с кофакторами  
1089 MD-2 и CD14. LPS связывается с внеклеточным доменом TLR4-MD-2, что  
1090 запускает два параллельных сигнальных пути: мембранный, опосредованный  
1091 адапторами TIRAP/Mal и MyD88, и эндосомный — через TRAM и TRIF.  
1092 Первый путь приводит к быстрой активации NF- $\kappa$ B и продукции  
1093 провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6), второй — к индукции IRF3 и  
1094 экспрессии интерферонов I типа [11]. Ключевым детерминантом  
1095 иммуногенности LPS служит структура липида A: гексацилированная форма,  
1096 характерная для хронически колонизирующих штаммов *P. aeruginosa* у  
1097 пациентов с муковисцидозом, вызывает значительно более выраженный ответ

1098 по сравнению с пента- или тетраацилированными формами [11]. Устойчивость  
1099 к комплемент-опосредованному лизису у *K. pneumoniae* обусловлена  
1100 способностью O-антигена маскировать сайты связывания C1q и C3b, а также  
1101 физически увеличивать расстояние между связанным C3b и мембраной, что  
1102 предотвращает формирование мембраноатакующего комплекса (МАС) [117].  
1103 Аналогичный механизм защиты реализуется через капсульные полисахариды  
1104 (CPS): маскируя LTA и пептидогликан, CPS снижают их доступность для  
1105 TLR2 и, как следствие, подавляют продукцию TNF- $\alpha$  макрофагами [140-142].

1106 Внеклеточные мембранные везикулы (OMV), секретируемые  
1107 грамотрицательными бактериями, представляют собой конденсированные  
1108 носители PAMP и представляют особый интерес с точки зрения иммунной  
1109 модуляции. OMV *K. pneumoniae* дозозависимо индуцируют IL-8 и IL-6 в  
1110 клетках бронхиального эпителия через активацию NF- $\kappa$ B, а в макрофагах —  
1111 стимулируют экспрессию CXCL8, IL-1 $\beta$ , IL-12 $\beta$ , фосфорилирование STAT1 и  
1112 генов, индуцируемых интерфероном (ISG: IFIT1, IFI44, Mx1) [93, 100]. Такой  
1113 ответ обеспечивает не только провоспалительный, но и противовирусный  
1114 эффект: предварительная обработка OMV блокировала репликацию вирусов  
1115 гриппа А и везикулярного стоматита в клетках THP-1, что зависело от пути  
1116 TLR4-TRIF [93]. Помимо этого, OMV индуцируют апоптоз эпителиальных  
1117 клеток через активацию каспаз-9 и -3, нарушение баланса Bcl-2-семейства  
1118 (снижение Bcl-xL, повышение BAX/BIM) и индукцию стресса  
1119 эндоплазматического ретикулума (рост CHOP, фосфо-AKT1) [92]. Состав  
1120 OMV отражает адаптивную перестройку внешней мембраны: потеря поринов  
1121 OmpK35/OmpK36 снижает секрецию TNF- $\alpha$ , тогда как повышение содержания  
1122 OmpA коррелирует с активацией хемотаксиса нейтрофилов через MIP-2 [126,  
1123 146]. Сами по себе порины играют двойственную роль: OmpK35/OmpK36  
1124 необходимы для полноценной TLR-зависимой секреции TNF- $\alpha$ , в то время как  
1125 отсутствие OmpK36 повышает продукцию GM-CSF, что может влиять на  
1126 дифференцировку миелоидных предшественников [146].

1127 Поверхностные белки, такие как OmpA *A. baumannii* и *K. pneumoniae*,  
1128 выступают многофункциональными модуляторами иммунитета. Связываясь с  
1129 TLR2 и, вероятно, с TLR4, OmpA индуцирует экспрессию CD40, CD80/86,  
1130 МНС-II и секрецию IL-12 в дендритных клетках на ранних этапах  
1131 кокультивации, способствуя Th1-поляризации [147]. Однако при длительном  
1132 контакте он вызывает митохондриальный стресс, накопление активных форм  
1133 кислорода (ROS) и последующий апоптоз DC, что нарушает презентацию  
1134 антигена и ослабляет адаптивный ответ [147]. В эпителиальных клетках и  
1135 макрофагах OmpA запускает незавершённую аутофагию через путь  
1136 MAPK/JNK: наблюдается повышение фосфорилированных форм JNK, p38,  
1137 ERK и c-Jun, но при этом блокируется слияние аутофагосом с лизосомами, что  
1138 создаёт условия для внутриклеточной репликации бактерий [17, 137].  
1139 Продемонстрировано, что OmpA может играть противоопухолевую роль: в  
1140 комплексе с карбоангидразой IX он стимулирует формирование  
1141 противоопухолевого иммунного ответа против почечно-клеточной карциномы  
1142 [147]. Другой порин, CarO *A. baumannii*, участвует в транспорте карбапенемов  
1143 и одновременно подавляет NF-κB-зависимую экспрессию TNF-α, IL-6 и IL-8 в  
1144 эпителии лёгких, что, вероятно, способствует персистенции бактерий в  
1145 организме [134, 147]. Третий белок, Ata, является ключевым адгезином *A.*  
1146 *baumannii*: его экспрессия строго коррелирует с дозозависимой продукцией IL-  
1147 6 и IL-8 в эндотелиальных клетках и индукцией каспаз-зависимого апоптоза  
1148 (каспазы-3/7), что определяет способность штаммов к инвазии [152].

1149 Секретируемые токсины реализуют как цитолитическое, так и  
1150 иммуномодулирующее воздействие. Альфа-токсин (Hla) *S. aureus* связывается  
1151 с рецептором ADAM10, формирует гептамерные поры в мембране и вызывает  
1152 лизис эритроцитов, моноцитов и тромбоцитов [155]. В сублизирующих  
1153 концентрациях Hla активирует инфламмасому NLRP3, что сопровождается  
1154 аутоактивацией каспазы-1, протеолитическим созревaniem IL-1β и IL-18, и  
1155 пироптозом через GSDMD [16]. Ген hla является ключевым детерминантом

1156 вирулентности при пневмонии, мастите и целлюлите: дефицит H1a резко  
1157 снижает смертность у мышей, а иммунизация мутантным токсином  
1158 обеспечивает защиту [30]. Бета-гемолизин (H1b), Mg<sup>2+</sup>-зависимая  
1159 сфингомиелиназа C, лизирует овечьи эритроциты и человеческие моноциты,  
1160 вызывая высвобождение IL-1 $\beta$  [51]. Особенно значимо его воздействие на НК-  
1161 клетки: H1b стимулирует продукцию IFN- $\gamma$  в субпопуляции CD56bright НК-  
1162 клеток из РВМС, что зависит от активности сфингомиелиназы и  
1163 сопровождается быстрым повышением внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и  
1164 фосфорилированием ERK1/2 (STAT4-независимо) [20, 57]. Проточная  
1165 цитометрия показала отсутствие прямого связывания H1b с мембраной НК-92,  
1166 что указывает на опосредованный механизм — вероятно, через нарушение  
1167 липидного рафта или активацию вторичных медиаторов [57]. Экзотоксин А  
1168 (Р-ExA) *P. aeruginosa*, подобно дифтерийному токсину, ADP-рибозилирует  
1169 фактор элонгации 2, блокируя синтез белка и вызывая прямой  
1170 цитотоксический эффект на макрофаги, гепатоциты и предшественники  
1171 лейкоцитов [103]. Помимо этого, Р-ExA обладает иммуномодулирующими  
1172 свойствами: он подавляет анти-CD3-индуцированную пролиферацию Т-  
1173 клеток за счёт снижения экспрессии IL-2R $\alpha$  (CD25), но одновременно  
1174 усиливает секрецию IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  макрофагами, особенно в комбинации с  
1175 LPS, что может способствовать развитию септического шока [103]. ExoS  
1176 активирует моноциты через TLR2 (С-концевой домен) и TLR4/MD-2 (N-  
1177 концевой домен), вызывая продукцию TNF- $\alpha$  MyD88-зависимым путём и  
1178 перекрёстную толерантность к LPS и пептидогликану [10]. В Т-клетках ExoS  
1179 вызывает aberrantный ответ: каскад активации блокируется до экспрессии IL-  
1180 2R, что приводит к апоптозу без пролиферации [37, 63]. ExoU, обладая  
1181 фосфолипазной активностью, не только вызывает быстрый цитолиз  
1182 нейтрофилов, но и подавляет активацию NLRP3 и секрецию IL-1 $\beta$ , снижая  
1183 иммунный ответ и ассоциируясь с высокой летальностью [37, 63]. LasB,  
1184 протеаза секреции II типа, разрушает ключевые компоненты врождённого

1185 иммунитета — комплемент (C3, фактор В), хемокины (IL-8), рецепторы  
1186 (Csf1R) и антимикробные белки (ChiL3/YM-1), что ослабляет фагоцитоз,  
1187 хемотаксис и опсонизацию, способствуя коинфекциям, например, с *S.*  
1188 *pneumoniae* [11].

1189 Манипуляция адаптивным иммунитетом достигается через ряд  
1190 специализированных белков. Белок А (SpA) *S. aureus* обладает  
1191 множественными доменами связывания: через Fab-области IgM он вызывает  
1192 суперантигеноподобную активацию, пролиферацию и последующий апоптоз  
1193 В-клеток; через Fcγ-области IgG — маскирует поверхностные антигены и  
1194 ингибирует опсонин-зависимый фагоцитоз; через TNFR1 — имитирует  
1195 эффекты TNF-α, индуцируя продукцию IL-8 и рекрутмент нейтрофилов [80,  
1196 122, 135]. SpA также нарушает формирование долгосрочного гуморального  
1197 иммунитета, снижая миграцию плазматических клеток в костный мозг и  
1198 сокращая пул долгоживущих продуцентов антител [12, 78]. Sbi,  
1199 секретлируемый белок, формирует трипартитный комплекс с C3d и фактором  
1200 Н, истощая пул C3 и нарушая опсонизацию [80]. AdsA, 5'-нуклеотидаза,  
1201 катализирует гидролиз АМР до аденозина — мощного иммуносупрессора,  
1202 который через рецепторы A2A/A2B подавляет активность нейтрофилов и Т-  
1203 клеток, снижает продукцию IL-1, повышает IL-10 и угнетает экспрессию  
1204 МНС-II, ослабляя Th1-ответы [80]. Аденозин также способствует выживанию  
1205 *S. aureus* внутри нейтрофилов, подавляя ROS, гидролитические ферменты и  
1206 антимикробные пептиды, и позволяет бактериям использовать фагоциты для  
1207 распространения [80].

1208 Среди иммуномодуляторов особое место занимают стафилококковые  
1209 суперантигеноподобные белки (SSL). SSL3 напрямую связывается с  
1210 внеклеточным доменом TLR2, выступая как первый описанный  
1211 бактериальный антагонист этого рецептора: он блокирует распознавание LTA  
1212 и пептидогликана, подавляя продукцию цитокинов даже при стимуляции  
1213 убитыми бактериями [160]. SSL1, в отличие от других SSL, обладает

1214 протеазной активностью: он расщепляет коллагены I и IV, а также ключевые  
1215 провоспалительные цитокины — IL-8, IL-17A и IFN- $\gamma$ , что особенно важно на  
1216 ранних этапах инфекции [44, 138]. SSL1 продуцируется преимущественно в  
1217 экспоненциальной фазе роста, что позволяет бактерии быстро подавить  
1218 иммунный ответ при первичном контакте с хозяином [44].

1219 Фенол-растворимые модуляны (PSM), включая  $\delta$ -гемолизин, играют  
1220 двойственную роль: с одной стороны, они вызывают лизис эритроцитов и  
1221 дегрануляцию тучных клеток (что важно в патогенезе атопического  
1222 дерматита) [109], с другой — активируют макрофаги через NF- $\kappa$ B, усиливая  
1223 продукцию TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, и обладают хемотаксической активностью,  
1224 привлекая нейтрофилы и моноциты [51]. Формилированные пептиды  
1225 (например, fMet-Phe-Leu-Phe), секретируемые в супернатант, связываются с  
1226 рецепторами формилированных пептидов на нейтрофилах, регулируя их  
1227 миграцию и активацию [51]. Бактериальная ДНК, высвобождаемая при лизисе,  
1228 содержит CpG-мотивы, которые распознаются TLR9 в эндосомах энтероцитов  
1229 и макрофагов, индуцируя IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  [51]. У мышей с  
1230 дефицитом TLR9 наблюдается усиленная диссеминация *A. baumannii* и *K.*  
1231 *pneumoniae* из лёгких, что подтверждает его защитную роль при пневмонии  
1232 [112]. При этом эффекты TLR9 патоген-специфичны: при *S. aureus*-сепсисе его  
1233 дефицит ассоциирован с улучшением выживаемости, что указывает на  
1234 двойственную природу этого пути [112].

1235 Поверхностные слоевые белки (SLP) *E. faecium*, например SLP WEFA23,  
1236 оказывают противовоспалительное и барьер-восстанавливающее действие:  
1237 они снижают продукцию TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , NO и IL-1 $\beta$  в сыворотке,  
1238 увеличивают число бокаловидных клеток и секрецию MUC2, повышают  
1239 экспрессию белков плотных контактов (Claudin-1, Occludin, ZO-1) и снижают  
1240 количество CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клеток в печени при листериозе [31, 38, 40, 73, 114].  
1241 SLP *L. acidophilus* CICC6074 уменьшает апоптоз эпителия при некротическом  
1242 энтероколите и улучшает колит, снижая уровни TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, TLR4,

1243 COX-2 и iNOS [22, 58]. Пробиотики, такие как *E. faecium*, модулируют  
1244 воспаление через снижение экспрессии TLR4 и активации пути Nrf2/НО-1, что  
1245 улучшает целостность барьера [24, 75]. Они стимулируют продукцию  
1246 короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) — ацетата, пропионата и  
1247 бутирата, — которые подавляют NF-κB, повышают IL-10 и простагландин E<sub>2</sub>,  
1248 способствуя гуморальному ответу (рост IgA, IgG, IgM) и улучшению  
1249 структуры кишечника [54, 73, 159]. Пробиотик также повышает экспрессию  
1250 IL-1α (стимулятор секреции хлорида) и подавляет IL-8, что снижает риск  
1251 диареи при острых инфекциях [83, 101].

1252 Энтероцины, например EntP, EntL50A, EntL50B и EntQ *E. faecium* L50,  
1253 обладают широким антимикробным спектром, подавляя *L. monocytogenes*, *S.*  
1254 *perfringens* и *S. pneumoniae* [28]. Они могут стимулировать НК-клетки  
1255 опосредованно через дендритные клетки, вызывая секрецию IFN-γ [76, 111].  
1256 Энтеротоксин А (SEA) и SEB — мощные суперантигены, активирующие Т-  
1257 клетки независимо от TCR-специфичности: SEB вызывает массовую  
1258 активацию в селезёнке, SEA — повышает IFN-γ в FOXP3<sup>+</sup> Т-клетках через  
1259 моноцит-зависимый механизм [57, 91]. Токсин синдрома токсического шока-  
1260 1 (TSST-1) активирует CD8<sup>+</sup> Т-клетки, вызывая выработку IL-1β и TNF-α,  
1261 лихорадку и гипотонию; в биоплёнках его концентрация достигает 1–1,5  
1262 мг/мл, что способствует проникновению через слизистую без выраженного  
1263 некроза [124].

1264 Наконец, фимбрии *K. pneumoniae* усиливают адгезию к эпителию  
1265 мочевыводящих путей и медицинским устройствам, способствуя  
1266 биоплёнкообразованию [42]. Хотя прямых данных о влиянии метаболитов *K.*  
1267 *pneumoniae* на НК-клетки пока недостаточно, известно, что НК-клетки  
1268 участвуют в защите от лёгочной инфекции, секретирова IL-22, который  
1269 поддерживает целостность эпителиального барьера и стимулирует продукцию  
1270 антимикробных пептидов [130]. Кроме того, НК-клетки, оснащённые PRR  
1271 (включая рецепторы к OmpA), могут напрямую распознавать компоненты

1272 внешней мембраны *K. pneumoniae* и секретировать IFN- $\gamma$  и  $\alpha$ -дефензин [130].  
1273 Критическую роль в инициации этого ответа играет IL-12, продуцируемый  
1274 альвеолярными макрофагами: его блокирование *in vivo* приводит к резкому  
1275 росту смертности при пневмонии вызванной *K. pneumoniae* [130].

1276 Таким образом, компоненты клеточной стенки и метаболиты бактерий  
1277 ESKAPE формируют сложную, многоуровневую сеть взаимодействий с  
1278 иммунной системой хозяина. Сводные данные представлены в Таблице 1, где  
1279 обобщено влияние ключевых факторов вирулентности на лейкоциты и НК-  
1280 клетки. Через активацию PRR (TLR2, TLR4, TLR9, NOD2), модуляцию  
1281 инфламмасом (NLRP3), индукцию или подавление апоптоза, манипуляцию  
1282 цитокиновым профилем (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-22) и нарушение  
1283 антигенпрезентации патогены не только иницируют тканевое повреждение,  
1284 но и эффективно уклоняются от элиминации. Эта двойственность —  
1285 одновременная стимуляция и подавление — определяет их высокую  
1286 вирулентность и устойчивость к терапии, делая понимание этих механизмов  
1287 необходимым условием для разработки новых иммуномодулирующих  
1288 стратегий.

## 1289 2 Заключение

1290 Бактерии группы ESKAPE формируют сложное микробное  
1291 микроокружение, включающее структурные компоненты клеточной стенки  
1292 (липотейхоевую кислоту, пептидогликан, липополисахарид, капсульные  
1293 полисахариды), секретируемые ферменты (протеазы, гидролазы, нуклеазы),  
1294 порообразующие токсины (альфа-токсин, лейкоцидины, экзотоксины систем  
1295 T3SS/T2SS) и специализированные иммуномодуляторы (SSL, SpA, AdsA, Cif).  
1296 Эти молекулы модулируют функции лейкоцитов через прямое  
1297 взаимодействие с паттерн-распознающими рецепторами (TLR2, TLR4, NOD2)  
1298 или опосредованно, через индукцию цитокинового дисбаланса и апоптоза в  
1299 антиген-презентирующих клетках.

1300           Продукты ESKAPE оказывают двойственное воздействие на иммунную  
1301 систему. С одной стороны, компоненты, такие как  $\beta$ -гемолизин *S. aureus* и  
1302 липополисахарид грамотрицательных бактерий, инициируют  
1303 провоспалительные каскады и стимулируют продукцию IFN- $\gamma$ . С другой —  
1304 суперантигенподобные белки (SSL3), аденозинсинтаза (AdsA), экзотоксины  
1305 (ExoU, P-ExA) и внеклеточные везикулы целенаправленно угнетают  
1306 цитотоксичность, нарушают рецепторный баланс и способствуют уклонению  
1307 от иммунного надзора. Эта стратегия параллельной провоспалительной  
1308 стимуляции и точечной иммуносупрессии лежит в основе высокой  
1309 вирулентности ESKAPE-патогенов и их способности вызывать  
1310 персистирующие инфекции.

1311           Функциональное состояние НК-клеток определяется как прямым  
1312 воздействием бактериальных факторов, так и опосредованно через регуляцию  
1313 активности моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Учитывая роль НК-  
1314 клеток в регуляции репродуктивных процессов, их дисрегуляция продуктами  
1315 ESKAPE может способствовать развитию репродуктивных патологий, что  
1316 подтверждается обнаружением мультирезистентных штаммов в эндометрии  
1317 женщин с бесплодием.

1318           Таким образом, углубленное изучение молекулярных основ  
1319 взаимодействия продуктов бактерий ESKAPE с НК-клетками является важной  
1320 междисциплинарной задачей. Полученные знания могут послужить основой  
1321 не только для разработки новых стратегий борьбы с  
1322 антибиотикорезистентными инфекциями (например, через таргетинг на  
1323 ключевые факторы вирулентности или иммунокоррекцию), но и для  
1324 понимания и профилактики иммуноопосредованных осложнений  
1325 беременности, что открывает перспективы для персонализированной  
1326 медицины.

1327           Поддержано грантом РФФ № 24-15-00002

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Влияние продуктов бактерий группы ESKAPE, на функции лейкоцитов, в том числе естественных киллеров

**Table 1.** The effect of ESKAPE group bacterial products on the functions of leukocytes, including natural killers

Бактериальный продукт (источник) Bacterial product (source)	Рецептор на лейкоците / экспрессия на НК-клетках Receptor on leukocyte / expression on NK cells	Сигнальный путь Signaling pathway	Эффект Effect	Источник Source
SagA ( <i>Enterococcus faecium</i> )	NOD2 (выявлен на моноцитах, макрофагах и НК-клетках) NOD2 (detected on monocytes, macrophages and NK cells)	NF-κB → экспрессия воспалительных генов NF-κB → expression of inflammatory genes	Активация врождённого иммунитета, усиление барьерной функции кишечника, секреция IFN-γ Activation of innate immunity, enhancement of intestinal barrier function, IFN-γ secretion	[5, 20, 23, 120, 139]

<p>Капсульные полисахариды (CPS) (<i>E. faecium</i>, <i>K. pneumoniae</i>) Capsular polysaccharides (CPS)</p>	<p>— (маскируют PAMP, в т.ч. LTA и пептидогликан) — (mask PAMPs, including LTA and peptidoglycan)</p>	<p>Снижение активации TLR2 Reduced TLR2 activation</p>	<p>Снижение продукции TNF-<math>\alpha</math>, уклонение от фагоцитоза Reduced TNF-<math>\alpha</math> production, evasion of phagocytosis</p>	<p>[38, 40, 142]</p>
<p>Поверхностные слоевые белки (SLP) (<i>E. faecium</i> WEFA23, <i>L. acidophilus</i> CICC6074) Surface layer proteins (SLP)</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p>Восстановление барьера, снижение IL-6/IL-8/TNF-<math>\alpha</math>/IL-1<math>\beta</math>/IFN-<math>\gamma</math>, усиление Claudin-1/Occludin/ZO-1, снижение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клеток Barrier restoration, reduced IL-6/IL-8/TNF-<math>\alpha</math>/IL-1<math>\beta</math>/IFN-<math>\gamma</math>, enhanced Claudin-1/Occludin/ZO-1, reduced CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells</p>	<p>[40]</p>

Энтероцин А ( <i>E. faecium</i> DPC1146) Enterocin A	— (моноцит-зависимый механизм) — (monocyte-dependent mechanism)	—	Усиление продукции IFN- $\gamma$ Т- и НК-клетками Enhanced IFN- $\gamma$ production by T and NK cells	[75]
Липотейхоевая кислота (LTA) ( <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> ) Lipoteichoic acid (LTA)	TLR2/TLR6/CD14 (экспрессированы на НК-клетках) TLR2/TLR6/CD14 (expressed on NK cells)	MyD88 $\rightarrow$ NF- $\kappa$ B $\rightarrow$ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10	Провоспалительный ответ, развитие сепсиса Proinflammatory response, sepsis development	[50, 51, 105]
Белок А (SpA) ( <i>S. aureus</i> ) Protein A (SpA)	IgG (Fab-область), TNFR1, Fc $\gamma$ RI/Fc $\gamma$ RII IgG (Fab region), TNFR1, Fc $\gamma$ RI/Fc $\gamma$ RII	NF- $\kappa$ B $\rightarrow$ IL-8; ITIM-подобный домен при связывании IgM NF- $\kappa$ B $\rightarrow$ IL-8; ITIM-like domain upon IgM binding	Суперантиген В-клеток (апоптоз), активация нейтрофилов, подавление CD4 <sup>+</sup> Т-хелперов, экспансия Treg B-cell superantigen (apoptosis), neutrophil activation, suppression of CD4 <sup>+</sup> T helpers, Treg expansion	[12, 78, 122, 135]

Sbi ( <i>S. aureus</i> )	C3d, фактор H (на поверхности фагоцитов и В-клеток) C3d, factor H (on surface of phagocytes and B cells)	—	Истощение компонента (расход C3), нарушение опсонизации Complement depletion (C3 consumption), impaired opsonization	[80]
AdsA ( <i>S. aureus</i> )	CD73 (экспрессирован на Т-клетках, макрофагах; косвенно — на НК-клетках) CD73 (expressed on T cells, macrophages; indirectly on NK cells)	A2A/A2B → ↓IL-12, ↓MHC-II	Иммуносупрессия, защита бактерий внутри нейтрофилов Immunosuppression, bacterial protection inside neutrophils	[80]
SSL3 ( <i>S. aureus</i> )	TLR2 (внеклеточный домен; экспрессирован на НК-клетках) TLR2 (extracellular domain; expressed on NK cells)	Ингибирование MyD88 → ↓IL-6, IL-1β, TNF-α MyD88 inhibition → ↓IL-6, IL-1β, TNF-α	Блокировка воспалительного ответа Blocking of inflammatory response	[160]

β-гемолизин (Hlb) ( <i>S. aureus</i> ) β-hemolysin (Hlb)	— (прямого рецептора на НК-клетках не обнаружено; связывание неспецифическое) — (no direct receptor detected on NK cells; non-specific binding)	Ca <sup>2+</sup> → ERK1/2 → IFN-γ (STAT4-независимо) Ca <sup>2+</sup> → ERK1/2 → IFN-γ (STAT4-independent)	Активация НК-клеток, секреция IFN-γ NK cell activation, IFN-γ secretion	[20, 57]
LPS ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp.)	TLR4/MD-2/CD14 (высоко экспрессированы на НК-клетках) TLR4/MD-2/CD14 (highly expressed on NK cells)	MyD88/TRIF → NF-κB/IRF3 → TNF-α, IL-6, IL-12, IFN-I	Провоспалительный ответ, активация НК-клеток и макрофагов Proinflammatory response, activation of NK cells and macrophages	[11, 112, 117]
Бактериальная ДНК (CpG-мотивы) ( <i>S. aureus</i> , общее) Bacterial DNA (CpG motifs)	TLR9 (внутриклеточный; экспрессирован в НК-клетках и pDC) TLR9 (intracellular; expressed in NK cells and pDC)	MyD88 → NF-κB	Контроль пневмонии, ограничение диссеминации Pneumonia control, dissemination limitation	[51, 112]

<p>OMV (K. pneumoniae) Outer membrane vesicles (OMV)</p>	<p>TLR4, TLR2, TLR9</p>	<p>NF-κB, стресс ЭПР → каспазы-9/-3 NF-κB, ER stress → caspases-9/-3</p>	<p>Апоптоз эпителиальных клеток, провоспалительный ответ (IL-1β, IL-8, TNF-α) Epithelial cell apoptosis, proinflammatory response (IL-1β, IL-8, TNF-α)</p>	<p>[76, 92, 108]</p>
<p>OmpA (K. pneumoniae, A. baumannii)</p>	<p>TLR2 (на эпителии, DC, НК-клетках) TLR2 (on epithelium, DC, NK cells)</p>	<p>MAPK/JNK → незавершённая аутофагия; NF-κB → IL-12 (ранне); ROS → апоптоз (поздне) MAPK/JNK → incomplete autophagy; NF-κB → IL-12 (early); ROS → apoptosis (late)</p>	<p>Адгезия, инвазия, цитотоксичность, активация → подавление DC Adhesion, invasion, cytotoxicity, activation → DC suppression</p>	<p>[146, 147]</p>

CarO ( <i>A. baumannii</i> )	— (не связывается напрямую с рецепторами) — (does not bind directly to receptors)	Подавление фосфорилирования IκBβ → ↓NF-κB Suppression of IκBβ phosphorylation → ↓NF-κB	Снижение TNF-α, IL-6, IL-8; устойчивость к карбапенемам Reduced TNF-α, IL-6, IL-8; carbapenem resistance	[132, 147, 162]
Ata ( <i>A. baumannii</i> )	— (прямой лиганд не установлен; возможно, взаимодействие через ECM-рецепторы) — (direct ligand not established; possibly interaction via ECM receptors)	Каспазы-3/-7 → апоптоз; NF-κB → IL-6/IL-8 Caspases-3/-7 → apoptosis; NF-κB → IL-6/IL-8	Адгезия к эндотелию, апоптоз клеток хозяина, биоплёнкообразование Endothelial adhesion, host cell apoptosis, biofilm formation	[143]
Экзотоксин А (P-ExA) ( <i>P. aeruginosa</i> ) Exotoxin A (P-ExA)	IL-2Rα (CD25) (блокада), CD14 IL-2Rα (CD25) (blockade), CD14	—	Подавление пролиферации Т-клеток, ↑IFN-γ, ↑TNF-α, ↑IL-1β	[103]

			Suppression of T cell proliferation, ↑IFN- $\gamma$ , ↑TNF- $\alpha$ , ↑IL-1 $\beta$	
ExoS ( <i>P. aeruginosa</i> )	TLR2 (C-конец), TLR4/MD-2 (N-конец) TLR2 (C-terminus), TLR4/MD-2 (N-terminus)	MyD88 → TNF- $\alpha$	Активация моноцитов, перекрёстная толерантность Monocyte activation, cross- tolerance	[10]
ExoU ( <i>P. aeruginosa</i> )	NLRC4/NAIP (внутриклеточно) NLRC4/NAIP (intracellular)	Подавление каспазы-1 → ↓IL-1 $\beta$ Caspase-1 suppression → ↓IL-1 $\beta$	Цитолиз нейтрофилов, иммунное избегание Neutrophil cytolysis, immune evasion	[37, 63]
Щелочная протеаза, эластаза ( <i>P. aeruginosa</i> ) Alkaline protease, elastase	— (деградация CD16, NKG2D, CD226) — (degradation of CD16, NKG2D, CD226)	—	Подавление активности НК- клеток Suppression of NK cell activity	[27]

LasB ( <i>P. aeruginosa</i> )	C3, фактор В, ChiL3/YM-1, Csf1R	—	Подавление фагоцитоза макрофагов, снижение ROS Suppression of macrophage phagocytosis, reduced ROS	[11]
Флагеллин ( <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> ) Flagellin	TLR5 (функционально подтверждён на NK-92; экспрессия на NK-клетках) TLR5 (functionally confirmed on NK-92; expression on NK cells)	MyD88 → NF-κB	Активация NK-клеток, секреция IFN-γ NK cell activation, IFN-γ secretion	[7, 74]
Липопептиды (грам± бактерии) Lipopeptides (Gram± bacteria)	TLR2/TLR1, TLR2/TLR6	MyD88 → NF-κB	Активация NK-клеток, цитотоксичность NK cell activation, cytotoxicity	[72, 135, 137]
dsRNA (продукт бактериального лизиса)	TLR3 (на мРНК уровне в NK-клетках)	TRIF → IRF3/NF-κB	Индукция IFN-β, усиление противобактериального ответа	[42]

dsRNA (product of bacterial lysis)	TLR3 (at mRNA level in NK cells)		IFN- $\beta$ induction, enhanced antibacterial response	
ssRNA, CpG-DNA ( <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> )	TLR7/8, TLR9 (внутриклеточные) TLR7/8, TLR9 (intracellular)	MyD88 $\rightarrow$ NF- $\kappa$ B/IRF7	Секреция IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ; усиление цитотоксичности IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ secretion; enhanced cytotoxicity	[72, 157, 130]
$\alpha$ -токсин (Hla) ( <i>S. aureus</i> ) $\alpha$ -toxin (Hla)	ADAM10 (на НК-клетках и моноцитах) ADAM10 (on NK cells and monocytes)	NLRP3 $\rightarrow$ каспаза-1 $\rightarrow$ IL-1 $\beta$ , IL-18; Ca <sup>2+</sup> -зависимая дегрануляция NLRP3 $\rightarrow$ caspase-1 $\rightarrow$ IL-1 $\beta$ , IL-18; Ca <sup>2+</sup> -dependent degranulation	Лизис клеток, активация НК-клеток, воспаление Cell lysis, NK cell activation, inflammation	[79, 84, 147, 148]
Лейкоцидины (PVL, LukAB, LukED, HlgAB, HlgCB) ( <i>S.</i>	PVL: LukS-PV связывается с CXCR1, CXCR2, CCR5 на нейтрофилах, моноцитах и	Порообразование $\rightarrow$ K <sup>+</sup> -эффлюкс $\rightarrow$ активация NLRP3-инфламмосомы	Лизис нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток; подавление активации	[81, 82, 168]

<p><i>aureus</i>) Leukocidins (PVL, LukAB, LukED, HlgAB, HlgCB)</p>	<p>макрофагах; связывается с (субъединица интегрина Mac-1) на нейтрофилах, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках; LukED: связывается с CXCR1/CXCR2 на нейтрофилах и моноцитах и с CCR5 на Т- лимфоцитах, макрофагах и DC; NK-клетки: прямых данных о связывании лейкоцидинов с NK-клетками нет, но опосредованное влияние возможно через повреждение DC и снижение IL-12 PVL: LukS-PV binds to CXCR1, CXCR2, CCR5 on neutrophils,</p>	<p>LukAB: CD11b → каспаза-1 → зрелые IL-1<math>\beta</math>, IL-18; также запуск апоптоза (каспазы-3/7) и пиронекроза (CTSB- зависимого); LukAB вызывает гибель DC и подавление презентации антигена Pore formation → K<sup>+</sup> efflux → NLRP3 inflammasome activation → caspase-1 → mature IL-1<math>\beta</math>, IL-18; also apoptosis initiation (caspases-3/7) and pyronecrosis (CTSB-</p>	<p>CD4<sup>+</sup> Т-клеток; опосредованное подавление функции НК-клеток за счёт снижения продукции IL- 12 от повреждённых DC; способствует уклонению от адаптивного иммунитета и персистенции инфекции Lysis of neutrophils, monocytes, macrophages and dendritic cells; suppression of CD4<sup>+</sup> T cell activation; indirect suppression of NK cell function via reduced IL-12 production from damaged DC; promotes evasion from adaptive immunity and infection persistence</p>	
---	--	---	--	--

	<p>monocytes and macrophages; LukAB: binds to CD11b (Mac-1 integrin subunit) on neutrophils, monocytes, macrophages and dendritic cells; LukED: binds to CXCR1/CXCR2 on neutrophils and monocytes and to CCR5 on T lymphocytes, macrophages and DC; NK cells: no direct data on leukocidin binding to NK cells, but indirect influence possible via DC damage and reduced IL-12</p>	<p>dependent); LukAB causes DC death and antigen presentation suppression</p>		
--	---	---	--	--

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Денисова Елизавета Алексеевна**, младший научный сотрудник отдела межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Телефон: 8(962)670-67-16;

e-mail: [liza.denisova9898@yandex.ru](mailto:liza.denisova9898@yandex.ru)

**Denisova Elizaveta Alekseevna**, Junior Research Fellow, Department of Intercellular Interactions, Federal State Budgetary Scientific Institution "D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", Saint Petersburg, Russian Federation.

telephone: 8(962)670-67-16;

e-mail: [liza.denisova9898@yandex.ru](mailto:liza.denisova9898@yandex.ru)

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Тыщук Е. В.**, младший научный сотрудник отдела межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

**Tyshchuk E. V.**, Junior Research Fellow, Department of Intercellular Interactions, Federal State Budgetary Scientific Institution "D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", Saint Petersburg, Russian Federation.

**Краева Л. А.**, профессор, заведующая лабораторией медицинской бактериологии ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Российская Федерация; профессор кафедры микробиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

**Kraeva L. A.**, Professor, Head of the Laboratory of Medical Bacteriology, Federal Budgetary Institution of Science "Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology", Saint Petersburg, Russian Federation; Professor, Department of Microbiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation.

**Соколов Д. И.**, д.б.н., заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

**Sokolov D. I.**, Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Immunology and Intercellular Interactions, Federal State Budgetary Scientific Institution "D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", Saint Petersburg; Leading Research Fellow, Laboratory of Molecular Immunology, Federal Budgetary Institution of Science "Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology", Saint Petersburg, Russian Federation.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ПРОДУКТЫ БАКТЕРИЙ ГРУППЫ ESKAPE КАК МОДУЛЯТОРЫ  
ФУНКЦИЙ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ

ESKAPE BACTERIAL PRODUCTS AS MODULATORS OF NATURAL  
KILLER CELL FUNCTION

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ESKAPE-ПРОДУКТЫ И НК-КЛЕТКИ

ESKAPE AND NK CELL FUNCTION

**Ключевые слова:** Естественные киллеры, бактерии ESKAPE, бактериальные метаболиты, внеклеточные везикулы, паттерн-распознающие рецепторы, иммуномодуляция.

**Keywords:** Natural killer cells, ESKAPE bacteria, bacterial metabolites, extracellular vesicles, pattern recognition receptors, immunomodulation.

Обзоры.

Количество страниц текста – 45,

количество таблиц – 1,

количество рисунков – 0.

03.02.2026

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Афанасова, Е. Н. Энтерококки: современной значение для медицинской практики // Е. Н. Афанасова, Е. Н. Бочанова, О. В. Гордина, Ш. А. Бердиев, О. В. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2022. № 2.	Afanasova, E. N. Enterococci: modern significance for medical practice // E. N. Afanasova, E. N. Bochanova, O. V. Gordina, Sh. A. Berdiev, O. V. Ivanova // Modern problems of science and education. – 2022. No. 2.	<a href="https://doi.org/10.17513/spno.31555">https://doi.org/10.17513/spno.31555</a>
2	Лазарева, А. В. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология // А. В. Лазарева, И. В. Чеботарь, О. А.	Lazareva, A. V. Pseudomonas aeruginosa: pathogenicity, pathogenesis and pathology // A. V. Lazareva, I. V. Chebotar, O. A.	URL: <a href="https://cyberleninka.ru/article/n/pseudomonas-">https://cyberleninka.ru/article/n/pseudomonas-</a>

	Крыжановская, В. И. Чеботарь, Н. А. Маянский // КМАХ. – 2015. – №3.	Kryzhanovskaya, V. I. Chebotar, N. A. Mayansky // КМАН. - 2015. - No. 3.	aeruginosa-patogennost- patogenez-i-patologiya
3	Тыщук Е. В., Михайлова В. А., Сельков С. А., Соколов Д. И. ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ: ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ФЕНОТИП, ФУНКЦИИ. // Медицинская иммунология. 2021. №6.	Tyshchuk E. V., Mikhailova V. A., Selkov S. A., Sokolov D. I. NATURAL KILLERS: ORIGIN, PHENOTYPE, FUNCTIONS. // Medical Immunology. 2021. No. 6.	URL: <a href="https://cyberleninka.ru/article/n/estestvennye-killery-proishozhdenie-fenotip-funktsii">https://cyberleninka.ru/article/n/estestvennye-killery-proishozhdenie-fenotip-funktsii</a>
4		Ali, S.A. and H. Bin-Asif, The Genus <i>Enterococcus</i> and Its Associated Virulent Factors, in <i>Microorganisms</i> , M. Blumenberg, M. Shaaban, and A. Elgaml, Editors. 2019, IntechOpen: Rijeka.	DOI: 10.5772/intechopen.89083
5		Andrade, L.N., et al., Expansion and evolution of a virulent, extensively drug-	DOI: 10.1128/JCM.00088-14

		resistant (polymyxin B-resistant), QnrS1-, CTX-M-2-, and KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST11 international high-risk clone. <i>J Clin Microbiol</i> , 2014. 52(7): p. 2530-5.	
6		Archambaud C, Nunez N, da Silva RAG, Kline KA, Serror P. <i>Enterococcus faecalis</i> : an overlooked cell invader. <i>Microbiol Mol Biol Rev.</i> 2024 Sep 26;88(3):e0006924. Epub 2024 Sep 6.	doi: 10.1128/membr.00069-24.
7		Augusto, L.A., et al., Presence of 2-hydroxymyristate on endotoxins is associated with death in neonates with <i>Enterobacter cloacae</i> complex septic shock. <i>iScience</i> , 2021. 24(8): p. 102916.	DOI: 10.1016/j.isci.2021.102916

8		Avendaño-Ortiz, J., et al., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonization causes PD-L1 overexpression on monocytes, impairing the adaptive immune response in patients with cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros</i> , 2019. 18(5): p. 630-635.	DOI: 10.1016/j.jcf.2018.11.002
9		Bahl, C.D., et al., Signature Motifs Identify an <i>Acinetobacter Cif</i> Virulence Factor with Epoxide Hydrolase Activity*. <i>Journal of Biological Chemistry</i> , 2014. 289(11): p. 7460-7469.	DOI: 10.1074/jbc.M113.518092
10		Barbieri, J.T. and J. Sun, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ExoS and ExoT, in <i>Reviews of Physiology, Biochemistry and</i>	DOI: 10.1007/s10254-004-0031-7

		Pharmacology. 2005, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 79-92.	
11		Bastaert, F., et al., Pseudomonas aeruginosa LasB Subverts Alveolar Macrophage Activity by Interfering With Bacterial Killing Through Downregulation of Innate Immune Defense, Reactive Oxygen Species Generation, and Complement Activation. <i>Frontiers in Immunology</i> , 2018. Volume 9 - 2018.	DOI: 10.3389/fimmu.2018.01675
12		Bear, A., et al., The immune evasion roles of Staphylococcus aureus protein A and impact on vaccine development. <i>Frontiers in Cellular and Infection Microbiology</i> , 2023. Volume 13 - 2023.	DOI: 10.3389/fcimb.2023.1242702

13		Beatson, S.A. and M.J. Walker, Tracking antibiotic resistance. <i>Science</i> , 2014. 345(6203): p. 1454-1455.	DOI: 10.1126/science.1260471
14		Berends, E.T.M., et al., <i>Staphylococcus aureus</i> Impairs the Function of and Kills Human Dendritic Cells via the LukAB Toxin. <i>mBio</i> , 2019. 10(1): p. 10.1128/mbio.01918-18.	DOI: <a href="https://doi.org/10.1128/mBio.01918-18">10.1128/mBio.01918-18</a>
15		Bhagwat, A. In vitro assessment of metabolic profile of Enterococcus strains of human origin // A. Bhagwat, U. S. Annapure // <i>J Genet Eng Biotechnol.</i> – 2019. – Vol. 17. – P. 35-38.	<a href="https://doi.org/10.1186/s43141-019-0009-0">https://doi.org/10.1186/s43141-019-0009-0</a>

16		Bhakdi, S., et al., Release of interleukin-1 beta associated with potent cytotoxic action of staphylococcal alpha-toxin on human monocytes. <i>Infection and Immunity</i> , 1989. 57(11): p. 3512-3519.	DOI: 10.1128/iai.57.11.3512-3519.1989
17		Bhamidimarri, S.P., et al., A Multidisciplinary Approach toward Identification of Antibiotic Scaffolds for <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Structure</i> , 2019. 27(2): p. 268-280.e6.	doi: 10.1111/nyas.14134
18		Blander, J.M. and R. Medzhitov, Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. <i>Nature</i> , 2006. 440(7085): p. 808-812.	DOI: 10.1038/nature04596

19		Bozzano F., Perrone C., Moretta L., de Maria A. NK cell precursors in human bone marrow in health and inflammation. Front. Immunol., 2019, Vol. 10, 2045.	doi: 10.3389/fimmu.2019.02045.
20		Burke, J.D. and H.A. Young, IFN- $\gamma$ : A cytokine at the right time, is in the right place. Seminars in Immunology, 2019. 43: p. 101280.	DOI: 10.1016/j.smim.2019.05.002
21		Buteyn NJ, Santhanam R, Merchand-Reyes G, Murugesan RA, Dettorre GM, Byrd JC, Sarkar A, Vasu S, Mundy-Bosse BL, Butchar JP, Tridandapani S. Activation of the Intracellular Pattern Recognition Receptor NOD2 Promotes Acute Myeloid Leukemia (AML) Cell	doi: 10.4049/jimmunol.1900885.

		Apoptosis and Provides a Survival Advantage in an Animal Model of AML. J Immunol. 2020 Apr 1;204(7):1988-1997. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32094205; PMCID: PMC8176195.	
22		Cai, Z., et al., Anti-inflammatory activity of surface layer protein SlpA of Lactobacillus acidophilus CICC 6074 in LPS-induced RAW 264.7 cells and DSS-induced mice colitis. Journal of Functional Foods, 2018. 51: p. 16-27.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.008">https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.008</a>
23		Caruso, R., et al., NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. Immunity, 2014. 41(6): p. 898-908.	DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.010

24		Chen, J., et al., Chlorogenic acid improves intestinal barrier functions by suppressing mucosa inflammation and improving antioxidant capacity in weaned pigs. J Nutr Biochem, 2018. 59: p. 84-92.	DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.06.005
25		Chen, Q., et al., Molecular basis of Klebsiella pneumoniae colonization in host. Microbial Pathogenesis, 2023. 177: p. 106026.	DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106026
26		Choi, C.H., et al., Acinetobacter baumannii outer membrane protein A targets the nucleus and induces cytotoxicity. Cellular Microbiology, 2008. 10(2): p. 309-319.	DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.01041.x

27		Chung J.W., Piao Z.H., Yoon S.R., Kim M.S., Jeong M., Lee S.H., Min J.K., Kim J.W., Cho Y.H., Kim J.C., Ahn J.K., Kim K.E., Choi I. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> eliminates natural killer cells via phagocytosis-induced apoptosis. <i>PLoS Pathog.</i> , 2009, vol. 5, no. 8: e1000561.	doi: 10.1371/journal.ppat.1000561
28		Cintas, L.M., et al., Biochemical and Genetic Evidence that <i>Enterococcus faecium</i> L50 Produces Enterocins L50A and L50B, the <i>sec</i> -Dependent Enterocin P, and a Novel Bacteriocin Secreted without an N-Terminal Extension Termed Enterocin Q. <i>Journal of Bacteriology</i> , 2000. 182(23): p. 6806-6814.	DOI: 10.1128/JB.182.23.6806-6814.2000

29		Cong, Y., S. Yang, and X. Rao, Vancomycin resistant Staphylococcus aureus infections: A review of case updating and clinical features. J Adv Res, 2020. 21: p. 169-176.	DOI: 10.1016/j.jare.2019.10.005
30		Craven, R.R., et al., Staphylococcus aureus $\alpha$ -Hemolysin Activates the NLRP3-Inflammasome in Human and Mouse Monocytic Cells. PLOS ONE, 2009. 4(10): p. e7446.	DOI: 10.1371/journal.pone.0007446
31		Criado, R., et al., Immunochemical Characterization of Temperature-Regulated Production of Enterocin L50 (EntL50A and EntL50B), Enterocin P, and	DOI: 10.1128/AEM.00983-06

		Enterocin Q by <i>Enterococcus faecium</i> L50. Applied and Environmental Microbiology, 2006. 72(12): p. 7634-7643.	
32		Dagil, Y.A., et al., The Dual NOD1/NOD2 Agonism of Muropeptides Containing a Meso-Diaminopimelic Acid Residue. PLoS One, 2016. 11(8): p. e0160784.	DOI: 10.1371/journal.pone.0160784
33		Davin-Regli, A., J.-P. Lavigne, and J.-M. Pagès, <i>Enterobacter</i> spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. Clinical Microbiology Reviews, 2019. 32(4): p.	DOI: 10.1128/CMR.00002-19

34		de Sousa, T., et al., Genomic and Metabolic Characteristics of the Pathogenicity in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> // T. de Sousa, M. Hébraud, M. L. N. E. Dapkevicius, L. Maltez, J. E. Pereira, R. Capita, C. Alonso-Calleja, G. Igrejas, P. Poeta // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 23.	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms222312892">https://doi.org/10.3390/ijms222312892</a> .
35		Denissen J, Reyneke B, Waso-Reyneke M, Havenga B, Barnard T, Khan S, Khan W. Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. Int J Hyg Environ Health. 2022 Jul;244:114006. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35841823.	doi: 10.1016/j.ijheh.2022.114006.

36		Devi C.A., Ranjani A., Dhanasekaran D., Thajuddin N., Ramanidevi T. Surveillance of multidrug resistant bacteria pathogens from female infertility cases. Afr. J. Biotechnol., 2013, vol. 12, no. 26, pp. 4129–4134.	doi: 10.5897/AJB2013.12507
37		Diaz, M.H. and A.R. Hauser, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cytotoxin ExoU Is Injected into Phagocytic Cells during Acute Pneumonia. Infection and Immunity, 2010. 78(4): p. 1447-1456.	doi: 10.1128/IAI.01134-09
38		Disson, O., et al., Peyer's patch myeloid cells infection by <i>Listeria</i> signals through gp38+ stromal cells and locks intestinal	DOI: 10.1084/jem.20181210

		villus invasion. Journal of Experimental Medicine, 2018. 215(11): p. 2936-2954.	
39		Divyakolu, S., et al., Hemolysins of Staphylococcus aureus—An Update on Their Biology, Role in Pathogenesis and as Targets for Anti-Virulence Therapy. Advances in Infectious Diseases, 2019.	DOI:10.4236/aid.2019.92007
40		Drolia, R., et al., Listeria Adhesion Protein Induces Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction for Bacterial Translocation. Cell Host Microbe, 2018. 23(4): p. 470-484.e7.	doi: 10.1016/j.chom.2018.03.004
41		Duan, Y. Attractant potential of Enterobacter cloacae and its metabolites to	<a href="https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1465946">https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1465946</a> .

		Bactrocera dorsalis (Hendel) // T. Duan, A. Li, L. Zhang, C. Yin, Z. Li, L. Liu // Front Physiol. – 2024. – Vol. 15.	
42		Effah, C.Y., et al., Klebsiella pneumoniae: an increasing threat to public health. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2020. 19(1): p. 1.	DOI: 10.1186/s12941-019-0343-8
43		El-Mokhtar, M.A., et al., Antagonistic Activities of Cell-Free Supernatants of Lactobacilli Against Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase Producing Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa. Infect Drug Resist, 2020. 13: p. 543-552.	DOI: 10.2147/IDR.S235603

44		Engel, L.S., et al., Protease IV, a Unique Extracellular Protease and Virulence Factor from <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *. Journal of Biological Chemistry, 1998. 273(27): p. 16792-16797.	DOI: 10.1074/jbc.273.27.16792
45		Falugi, F., et al., Role of Protein A in the Evasion of Host Adaptive Immune Responses by <i>Staphylococcus aureus</i> . mBio, 2013. 4(5): p. 10.1128/mbio.00575-13.	DOI: 10.1128/mBio.00575-13
46		Flores-Díaz, M., et al., Bacterial Sphingomyelinases and Phospholipases as Virulence Factors. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2016. 80(3): p. 597-628.	doi: 10.1128/MMBR.00082-15

47		Floros T, Tarhini AA. Anticancer Cytokines: Biology and Clinical Effects of Interferon- $\alpha$ 2, Interleukin (IL)-2, IL-15, IL-21, and IL-12. Semin Oncol. 2015 Aug;42(4):539-48. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26320059; PMCID: PMC4557618.	doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.015.
48		Foster, T. J. Surface Proteins of Staphylococcus aureus // T. J. Foster // Microbiol Spectr. – 2019. – Vol. 7.	<a href="https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0046-2018">https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0046-2018</a>
49		Foulkes DM, McLean K, Haneef AS, Fernig DG, Winstanley C, Berry N, Kaye SB. Pseudomonas aeruginosa Toxin ExoU as a Therapeutic Target in the Treatment of Bacterial Infections. Microorganisms.	doi: 10.3390/microorganisms7120707

		2019 Dec 16;7(12):707. PMID: 31888268; PMCID: PMC6955817.	
50		Fournier, B., The function of TLR2 during staphylococcal diseases. <i>Front Cell Infect Microbiol</i> , 2012. 2: p. 167.	<a href="https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00167">https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00167</a>
51		Fournier, B. and D.J. Philpott, Recognition of <i>Staphylococcus aureus</i> by the Innate Immune System. <i>Clinical Microbiology Reviews</i> , 2005. 18(3): p. 521-540.	DOI: 10.1128/CMR.18.3.521-540.2005
52		Fu B., Zhou Y., Ni X., Tong X., Xu X., Dong Z., Sun R., Tian Z., Wei H. Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-	DOI: 10.1016/j.immuni.2017.11.018

		Promoting Factors. <i>Immunity</i> , 2017, Vol. 47, no. 6, pp. 1100-1113.e6.	
53		Furuya M., Kurasawa K., Nagahama K., Kawachi K., Nozawa A., Takahashi T., Aoki I. Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. <i>J. Pregnancy</i> , 2011, Vol. 2011, 123717.	doi: 10.1155/2011/123717
54		Galloway-Peña, J., et al., Genomic and SNP Analyses Demonstrate a Distant Separation of the Hospital and Community-Associated Clades of <i>Enterococcus faecium</i> . <i>PLOS ONE</i> , 2012. 7(1): p. e30187.	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030187">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030187</a>

55		Gao, W., B.P. Howden, and T.P. Stinear, Evolution of virulence in <i>Enterococcus faecium</i> , a hospital-adapted opportunistic pathogen. <i>Current Opinion in Microbiology</i> , 2018. 41: p. 76-82.	DOI: 10.1016/j.mib.2017.11.030
56		Goh HM, Beatson SA, Totsika M, Moriel DG, Phan MD, Szubert J, Runnegar N, Sidjabat HE, Paterson DL, Nimmo GR, Lipman J, Schembri MA. Molecular analysis of the <i>Acinetobacter baumannii</i> biofilm-associated protein. <i>Appl Environ Microbiol.</i> 2013 Nov;79(21):6535-43. Epub 2013 Aug 16. PMID: 23956398; PMCID: PMC3811493.	doi: 10.1128/AEM.01402-13

57		Guan, Z., et al., Staphylococcus aureus $\beta$ -Hemolysin Up-Regulates the Expression of IFN- $\gamma$ by Human CD56bright NK Cells. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021. Volume 11 - 2021.	<a href="https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.658141">https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.658141</a>
58		Guo, Y., et al., Prevention of necrotizing enterocolitis through surface layer protein of Lactobacillus acidophilus CICC6074 reducing intestinal epithelial apoptosis. Journal of Functional Foods, 2018. 47: p. 91-99.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.05.045">https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.05.045</a>
59		Han C., Li H., Han L., Wang C., Yan Y., Qi W., Fan A., Wang Y., Xue F. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. Eur. J. Clin. Microbiol.	doi: 10.1007/s10096-018-3416-2

		Infect. Dis., 2019, vol. 38, no. 2, pp. 233–239.	
60		Hancock, L.E. and M.S. Gilmore, The capsular polysaccharide of <i>Enterococcus faecalis</i> and its relationship to other polysaccharides in the cell wall. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002. 99(3): p. 1574-1579.	DOI: 10.1073/pnas.032448299
61		Hancock, L.E., B.D. Shepard, and M.S. Gilmore, Molecular Analysis of the <i>Enterococcus faecalis</i> Serotype 2 Polysaccharide Determinant. Journal of Bacteriology, 2003. 185(15): p. 4393-4401.	DOI: 10.1128/JB.185.15.4393-4401.2003

62		Hancock, R. E. Function of pseudomonas porins in uptake and efflux // R. E. Hancock, F. S. Brinkman // Annu Rev Microbiol. – 2002. – Vol. 56. – P. 17-38.	<a href="https://doi.org/10.1146/annurev.micro.56.012302.160310">https://doi.org/10.1146/annurev.micro.56.012302.160310</a>
63		Hardy, K.S., et al., The Pseudomonas aeruginosa Type III Secretion System Exoenzyme Effector ExoU Induces Mitochondrial Damage in a Murine Bone Marrow-Derived Macrophage Infection Model. Infection and Immunity, 2022. 90(3): p. e00470-21.	DOI: 10.1128/IAI.00470-21
64		He, Yuke, et al. "Contribution of inhibitory receptor TIGIT to NK cell education." Journal of Autoimmunity 81 (2017): 1-12.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.001">https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.001</a>

65		Holzinger, D., et al., Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin induces an inflammatory response in human phagocytes via the NLRP3 inflammasome. J Leukoc Biol, 2012. 92(5): p. 1069-81.	DOI: 10.1189/jlb.0112014
66		Huang, W. PAMDB: a comprehensive Pseudomonas aeruginosa metabolome database // W. Huang, L. K. Brewer, J. W. Jones, A. T. Nguyen, A. Marcu, D. S. Wishart, A. G. Oglesby-Sherrouse, M. A. Kane, A. Wilks // Nucleic Acids Res. – 2018. – Vol. D1. – P. 575-580.	<a href="https://doi.org/10.1093/nar/gkx1061">https://doi.org/10.1093/nar/gkx1061</a>

67		Huebner J., Fischetti V.A., Wang Y., Krueger W.A., Madoff L.C., Martirosian G., Boisot S., Goldmann D.A., Kasper D.L., Tzianabos A.O., Pier G.B. isolation and chemical characterization of a capsular polysaccharide antigen shared by clinical isolates of <i>Enterococcus faecalis</i> and vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> . <i>Infect. Immun.</i> , 1999, vol. 67, no. 3, pp. 1213–1219.	doi: 10.1128/iai.67.3.1213-1219.1999
68		Huycke, M.M., D.F. Sahn, and M.S. Gilmore, Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. <i>Emerging infectious diseases</i> , 1998. 4(2): p. 239.	DOI: 10.3201/eid0402.980211

69		Hynönen, U. and A. Palva, Lactobacillus surface layer proteins: structure, function and applications. Appl Microbiol Biotechnol, 2013. 97(12): p. 5225-43.	DOI: 10.1007/s00253-013-4962-2
70		Iguchi, S., et al., Rapid acquisition of linezolid resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus: role of hypermutation and homologous recombination. PLoS One, 2016. 11(5): p. e0155512.	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155512">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155512</a>
71		Ikuta, K.S., et al., Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet, 2022. 400(10369): p. 2221-2248.	DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7

72		Jabbari Shiadeh, S.M., et al., Global prevalence of antibiotic resistance in blood-isolated <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> : a systematic review and meta-analysis. <i>Infection and drug resistance</i> , 2019: p. 2713-2725.	DOI: 10.2147/IDR.S206084
73		Józefiak, D., S. Kaczmarek, and A. Rutkowski, A note on the effects of selected prebiotics on the performance and ileal microbiota of broiler chickens. <i>Journal of Animal and Feed Sciences</i> , 2008. 17: p. 392-397.	DOI:10.22358/jafs/66633/ 2008
74		Kajihara, T., et al., Clinical characteristics and risk factors of enterococcal infections	DOI: 10.1186/s12879-015- 1175-6

		in Nagasaki, Japan: a retrospective study. BMC Infectious Diseases, 2015. 15(1): p. 426.	
75		Kanmani, P. and H. Kim, Functional capabilities of probiotic strains on attenuation of intestinal epithelial cell inflammatory response induced by TLR4 stimuli. Biofactors, 2019. 45(2): p. 223-235.	DOI: 10.1002/biof.1475
76		Kathirvel S., Mani M., Gopala Krishnan G.K., Sethumadhavan A., Vijayalakshmi T., Ponnann S.M., Hanna L.E., Mathaiyan M. Molecular characterization of Enterococcus faecalis isolates from urinary tract infection and interaction	doi: 10.1016/j.micpath.2019.10 3944

		between <i>Enterococcus faecalis</i> encountered Dendritic and Natural Killer cells. <i>Microb. Pathog.</i> , 2020, vol. 140: 103944.	
77		Kaya, E., et al., In vitro Interaction of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Biofilms With Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. <i>Frontiers in Cellular and Infection Microbiology</i> , 2020. Volume 10 - 2020.	<a href="https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00187">https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00187</a>
78		Keener, A.B., et al., <i>Staphylococcus aureus</i> Protein A Disrupts Immunity Mediated by Long-Lived Plasma Cells. <i>J Immunol</i> , 2017. 198(3): p. 1263-1273.	doi: 10.4049/jimmunol.1600093

79		Kim B., Wang Y.-C., Hespden C.W., Espinosa J., Salje J., Rangan K.J., Oren D.A., Kang J.Y., Pedicord V.A., Hang H.C. Enterococcus faecium secreted antigen A generates mucopeptides to enhance host immunity and limit bacterial pathogenesis. eLife, 2019, vol. 8: e45343.	doi: 10.7554/eLife.45343
80		Kim, H.K., et al., Recurrent infections and immune evasion strategies of Staphylococcus aureus. Current Opinion in Microbiology, 2012. 15(1): p. 92-99.	DOI: 10.1016/j.mib.2011.10.012
81		Kim, Hun Sik, et al. "Synergistic signals for natural cytotoxicity are required to overcome inhibition by c-Cbl ubiquitin ligase." Immunity 32.2 (2010): 175-186.	DOI: 10.1016/j.immuni.2010.02 .004

82		Kim, S.-M., et al., Involvement of curli fimbriae in the biofilm formation of <i>Enterobacter cloacae</i> . <i>The Journal of Microbiology</i> , 2012. 50(1): p. 175-178.	DOI: 10.1007/s12275-012-2044-2
83		Klingspor, S., et al., <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 10415 Modulates Epithelial Integrity, Heat Shock Protein, and Proinflammatory Cytokine Response in Intestinal Cells. <i>Mediators of Inflammation</i> , 2015. 2015(1): p. 304149.	DOI: 10.1155/2015/304149
84		Klupt S, Fam KT, Zhang X, Chodiseti PK, Mehmood A, Boyd T, Grotjahn D, Park D, Hang HC. Secreted antigen A peptidoglycan hydrolase is essential for	doi: 10.7554/eLife.95297

		Enterococcus faecium cell separation and priming of immune checkpoint inhibitor therapy. <i>Elife</i> . 2024 Jun 10;13:RP95297. PMID: 38857064; PMCID: PMC11164530.	
85		Kommineni, S., et al., Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract. <i>Nature</i> , 2015. 526(7575): p. 719-722.	DOI: 10.1038/nature15524
86		Kristian, S.A., et al., Alanylation of Teichoic Acids Protects <i>Staphylococcus aureus</i> against Toll-like Receptor 2-Dependent Host Defense in a Mouse Tissue Cage Infection Model. <i>The Journal</i>	DOI: 10.1086/376533

		of Infectious Diseases, 2003. 188(3): p. 414-423.	
87		Kussmann, M., et al., Emergence of a dalbavancin induced glycopeptide/lipoglycopeptide non-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> during treatment of a cardiac device-related endocarditis. <i>Emerging microbes &amp; infections</i> , 2018. 7(1): p. 1-10.	DOI: 10.1038/s41426-018-0205-z
88		Lázaro-Díez, M., et al., <i>Acinetobacter baumannii</i> and <i>A. pittii</i> clinical isolates lack adherence and cytotoxicity to lung epithelial cells in vitro. <i>Microbes and Infection</i> , 2016. 18(9): p. 559-564.	DOI: 10.1016/j.micinf.2016.05.002

89		Lee, T. Antimicrobial-resistant CC17 Enterococcus faecium: The past, the present and the future // T. Lee, S. Pang, S. Abraham, G. W. Coombs // J Glob Antimicrob Resist. – 2019. – Vol. 16. – P. 36-47.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.08.016">https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.08.016</a>
90		Lew SQ, Chong SY, Lau GW. Modulation of pulmonary immune functions by the Pseudomonas aeruginosa secondary metabolite pyocyanin. Front Immunol. 2025 Mar 24;16:1550724. doi: 10.3389/fimmu.2025.1550724. Erratum in: Front Immunol. 2025 Apr 09;16:1601361. PMID: 40196115; PMCID: PMC11973339.	doi: 10.3389/fimmu.2025.1601361

91		Li, J., et al., Possible Role of Staphylococcal Enterotoxin B in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. <i>Viral Immunology</i> , 2015. 28(7): p. 354-359.	DOI: 10.1089/vim.2015.0017
92		Li, L., et al., Klebsiella pneumoniae derived outer membrane vesicles mediated bacterial virulence, antibiotic resistance, host immune responses and clinical applications. <i>Virulence</i> , 2025. 16(1): p. 2449722.	DOI: 10.1080/21505594.2025.2449722

93		Li, P., et al., Klebsiella pneumoniae outer membrane vesicles induce strong IL-8 expression via NF- $\kappa$ B activation in normal pulmonary bronchial cells. International Immunopharmacology, 2023. 121: p. 110352.	<a href="https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1238482">https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1238482</a> .
94		Li, Y. Regulation of biofilm formation in Klebsiella pneumoniae // Y. Li, M. Ni // Front Microbiol. – 2023. – Vol. 14.	<a href="https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1238482">https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1238482</a>
95		Liao CH, Lee NY, Tang HJ, Lee SS, Lin CF, Lu PL, Wu JJ, Ko WC, Lee WS, Hsueh PR. Antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, and other agents against Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,	doi: 10.2147/IDR.S193638

		and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from intensive care units in Taiwan: results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan in 2016. <i>Infect Drug Resist.</i> 2019 Mar 4;12:545-552. PMID: 30881060; PMCID: PMC6404672.	
96		Long, Eric O. "Negative signaling by inhibitory receptors: the NK cell paradigm." <i>Immunological reviews</i> 224.1 (2008): 70-84.	DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00660.x
97		Lowy, F.D., Antimicrobial resistance: the example of <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>J Clin Invest</i> , 2003. 111(9): p. 1265-73.	DOI: 10.1172/JCI18535

98		Lu Y, Wen Z, Liu X, Zhang T, Liu M, Zhang L, Qiu J, Wang M. Research progress on bacterial outer membrane vesicles in antibiotic resistance and clinical anti-infective therapy. <i>Front Microbiol.</i> 2025 Sep 4;16:1670307. PMID: 40980325; PMCID: PMC12443857.	doi: 10.3389/fmicb.2025.1670307
99		March, C., et al., Role of Bacterial Surface Structures on the Interaction of <i>Klebsiella pneumoniae</i> with Phagocytes. <i>PLOS ONE</i> , 2013. 8(2): p. e56847.	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056847">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056847</a>
100		Martora, F., et al., Isolation, characterization and analysis of pro-inflammatory potential of <i>Klebsiella</i>	DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103719

		pneumoniae outer membrane vesicles. Microbial Pathogenesis, 2019. 136: p. 103719.	
101		McCafferty, D.M. and I.J. Zeitlin, Short chain fatty acid-induced colitis in mice. Int J Tissue React, 1989. 11(4): p. 165-8.	DOI: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01654.x
102		Meza Guzman L.G., Keating N., Nicholson S.E. Natural killer cells: tumor surveillance and signaling. Cancers (Basel), 2020, Vol. 12, no. 4, 952.	doi: 10.3390/cancers12040952
103		Michałkiewicz, J., et al., Effect of Pseudomonas aeruginosa exotoxin A on IFN- $\gamma$ synthesis: expression of costimulatory molecules on monocytes	DOI: 10.1016/s0165-2478(99)00121-2

		and activity of NK cells. Immunology Letters, 1999. 69(3): p. 359-366.	
104		Mohamed, J.A., et al., Influence of Origin of Isolates, Especially Endocarditis Isolates, and Various Genes on Biofilm Formation by <i>Enterococcus faecalis</i> . Infection and Immunity, 2004. 72(6): p. 3658-3663.	DOI: 10.1128/IAI.72.6.3658-3663.2004
105		Morath, S., et al., Synthetic Lipoteichoic Acid from <i>Staphylococcus aureus</i> Is a Potent Stimulus of Cytokine Release. Journal of Experimental Medicine, 2002. 195(12): p. 1635-1640.	DOI: 10.1084/jem.20020322

106		Mulani, M.S., et al., Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. <i>Frontiers in microbiology</i> , 2019. 10: p. 539.	<a href="https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539">https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539</a>
107		Mulcahy, M.E., et al., Nasal colonisation by <i>Staphylococcus aureus</i> depends upon clumping factor B binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin. <i>PLoS Pathog</i> , 2012. 8(12): p. e1003092.	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003092">https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003092</a>
108		Nakajo, K., et al., Resistance to acidic and alkaline environments in the endodontic pathogen <i>Enterococcus faecalis</i> . <i>Oral</i>	DOI: 10.1111/j.1399-302X.2006.00289.x

		microbiology and immunology, 2006. 21(5): p. 283-288.	
109		Nakamura, Y., et al., Staphylococcus $\delta$ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. Nature, 2013. 503(7476): p. 397-401.	DOI: 10.1038/nature12655
110		Naylor, N.R., et al., Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 2018. 7: p. 1-17.	DOI: 10.1186/s13756-018-0336-y
111		Noroozi N, Momtaz H, Tajbakhsh E. Molecular characterization and antimicrobial resistance of Enterococcus	doi: 10.1002/vms3.761

		faecalis isolated from seafood samples. Vet Med Sci. 2022 May;8(3):1104-1112. Epub 2022 Feb 13. PMID: 35152566; PMCID: PMC9122428.	
112		Noto, M.J., et al., Toll-Like Receptor 9 Contributes to Defense against Acinetobacter baumannii Infection. Infection and Immunity, 2015. 83(10): p. 4134-4141.	DOI: 10.1128/IAI.00410-15
113		Ogura, Y., et al., Nod2, a Nod1/Apaf-1 Family Member That Is Restricted to Monocytes and Activates NF- $\kappa$ B*. Journal of Biological Chemistry, 2001. 276(7): p. 4812-4818.	DOI: 10.1074/jbc.M008072200

114		O'Keeffe, T., C. Hill, and R.P. Ross, Characterization and Heterologous Expression of the Genes Encoding Enterocin A Production, Immunity, and Regulation in <i>Enterococcus faecium</i> DPC1146. Applied and Environmental Microbiology, 1999. 65(4): p. 1506-1515.	DOI: 10.1128/AEM.65.4.1506-1515.1999
115		O'neill, J., Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev. Antimicrob. Resist., 2014.	<a href="https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2931261">https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2931261</a>
116		Oliveira, D., A. Borges, and M. Simões, Staphylococcus aureus Toxins and Their	<a href="https://doi.org/10.3390/toxins10060252">https://doi.org/10.3390/toxins10060252</a>

		Molecular Activity in Infectious Diseases. Toxins, 2018. 10(6): p. 252.	
117		Opoku-Temeng, C., S.D. Kobayashi, and F.R. DeLeo, Klebsiella pneumoniae capsule polysaccharide as a target for therapeutics and vaccines. Computational and Structural Biotechnology Journal, 2019. 17: p. 1360-1366.	DOI: 10.1016/j.csbj.2019.09.011
118		Palma, M., et al., Extracellular Fibrinogen-binding Protein, Efb, from Staphylococcus aureus Blocks Platelet Aggregation Due to Its Binding to the $\alpha$ -Chain*. Journal of Biological Chemistry, 2001. 276(34): p. 31691-31697.	DOI: 10.1074/jbc.M104554200

119		Pan, Y.-J., et al., Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 capsular types of <i>Klebsiella</i> spp. <i>Scientific Reports</i> , 2015. 5(1): p. 15573.	<a href="https://doi.org/10.1038/srep15573">https://doi.org/10.1038/srep15573</a>
120		Pedicord, V.A., et al., Exploiting a host-commensal interaction to promote intestinal barrier function and enteric pathogen tolerance. <i>Sci Immunol</i> , 2016. 1(3).	DOI: 10.1126/sciimmunol.aai7732
121		Pechère, J.-C. and T. Köhler, Patterns and modes of $\beta$ -lactam resistance in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 1999. 5: p. S15-S18.	<a href="https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1999.tb00719.x">https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1999.tb00719.x</a>

122		Pelzek, A.J., et al., Human Memory B Cells Targeting <i>Staphylococcus aureus</i> Exotoxins Are Prevalent with Skin and Soft Tissue Infection. <i>mBio</i> , 2018. 9(2): p. 10.1128/mbio.02125-17.	doi: 10.1128/mBio.02125-17
123		Peschel, A., et al., Inactivation of the <i>dlt</i> Operon in <i>Staphylococcus aureus</i> Confers Sensitivity to Defensins, Protegrins, and Other Antimicrobial Peptides*. <i>Journal of Biological Chemistry</i> , 1999. 274(13): p. 8405-8410.	DOI:10.1074/jbc.274.13.8405
124		Peterson, M.L., et al., The Innate Immune System Is Activated by Stimulation of Vaginal Epithelial Cells with	doi: 10.1128/IAI.73.4.2164-2174.2005

		<i>Staphylococcus aureus</i> and Toxic Shock Syndrome Toxin 1. Infection and Immunity, 2005. 73(4): p. 2164-2174.	
125		Philpott, D.J., et al., NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. Nat Rev Immunol, 2014. 14(1): p. 9-23.	DOI: 10.1038/nri3565
126		Pichavant, M., et al., Outer membrane protein A from <i>Klebsiella pneumoniae</i> activates bronchial epithelial cells: implication in neutrophil recruitment. J Immunol, 2003. 171(12): p. 6697-705.	DOI: 10.4049/jimmunol.171.12.6697
127		Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J., Beristain A.G., Knofler M. Regulation of	doi: 10.3389/fimmu.2018.02597.

		placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. <i>Front. Immunol.</i> , 2018, Vol. 9, 2597.	
128		Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, Liang H, Song X, Wu M. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. <i>Signal Transduct Target Ther.</i> 2022 Jun 25;7(1):199. PMID: 35752612; PMCID: PMC9233671.	doi: 10.1038/s41392-022-01056-1
129		Raineri, E.J.M., D. Altulea, and J.M. van Dijn, Staphylococcal trafficking and infection—from 'nose to gut' and back.	DOI: 10.1093/femsre/fuab041

		FEMS Microbiology Reviews, 2021. 46(1).	
130		Reyes-Robles T, Alonzo F 3rd, Kozhaya L, Lacy DB, Unutmaz D, Torres VJ. Staphylococcus aureus leukotoxin ED targets the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 to kill leukocytes and promote infection. Cell Host Microbe. 2013 Oct 16;14(4):453-9. 005. PMID: 24139401; PMCID: PMC3876884.	doi: 10.1016/j.chom.2013.09
131		Rice, L.B., Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. 2008, The University of Chicago Press. p. 1079-1081.	DOI: 10.1086/533452

132		Rodrigues-Costa, F., et al., Temporal evolution of <i>Acinetobacter baumannii</i> ST107 clone: conversion of blaOXA-143 into blaOXA-231 coupled with mobilization of ISAbal upstream occAB1. <i>Research in Microbiology</i> , 2019. 170(1): p. 53-59.	DOI: 10.1016/j.resmic.2018.07.001
133		Rohde, M. The Gram-Positive Bacterial Cell Wall // M. Rohde // <i>Microbiol Spectr.</i> – 2019. – Vol. 7. – P. 1-21.	Doi: 10.1128/microbiolspec.gp3-0044-2018
134		Sato, Y., et al., Virulence characteristics of <i>Acinetobacter baumannii</i> clinical isolates vary with the expression levels of omps.	DOI: 10.1099/jmm.0.000394

		Journal of Medical Microbiology, 2017. 66(2): p. 203-212.	
135		Sethi, S., et al., Blockade of gC1qR/p33, a receptor for C1q, inhibits adherence of Staphylococcus aureus to the microvascular endothelium. Microvasc Res, 2011. 82(1): p. 66-72.	doi: 10.1016/j.mvr.2011.04.007
136		Shrivastava, S.R., P.S. Shrivastava, and J. Ramasamy, World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Journal of Medical Society, 2018. 32(1): p. 76-77.	DOI: 10.4103/jms.jms_25_17

137		Smani, Y., J. Dominguez-Herrera, and J. Pachón, Association of the Outer Membrane Protein Omp33 With Fitness and Virulence of <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2013. 208(10): p. 1561-1570.	DOI: 10.1093/infdis/jit386
138		Tang, A., et al., Staphylococcus aureus Superantigen-Like Protein SSL1: A Toxic Protease. <i>Pathogens</i> , 2019. 8(1): p. 2.	<a href="https://doi.org/10.3390/pathogens8010002">https://doi.org/10.3390/pathogens8010002</a>
139		Teng, F., et al., An <i>Enterococcus faecium</i> Secreted Antigen, SagA, Exhibits Broad-Spectrum Binding to Extracellular Matrix Proteins and Appears Essential for <i>E. faecium</i> Growth. <i>Infection and Immunity</i> , 2003. 71(9): p. 5033-5041	doi: 10.1128/IAI.71.9.5033-5041.2003

140		Thiemermann, C., Interactions between lipoteichoic acid and peptidoglycan from <i>Staphylococcus aureus</i> : a structural and functional analysis. <i>Microbes and Infection</i> , 2002. 4(9): p. 927-935.	DOI: 10.1016/s1286-4579(02)01620-9
141		Thurlow, L.R., et al., Enterococcus faecalis capsular polysaccharide serotypes C and D and their contributions to host innate immune evasion. <i>Infection and immunity</i> , 2009. 77(12): p. 5551-5557.	DOI: 10.1128/IAI.00576-09
142		Thurlow, L.R., V.C. Thomas, and L.E. Hancock, Capsular Polysaccharide Production in <i>Enterococcus faecalis</i> and Contribution of CpsF to Capsule	doi: 10.1128/JB.00592-09

		Serospecificity. Journal of Bacteriology, 2009. 191(20): p. 6203-6210.	
143		Tram, G., et al., The Acinetobacter baumannii Autotransporter Adhesin Ata Recognizes Host Glycans as High-Affinity Receptors. ACS Infectious Diseases, 2021. 7(8): p. 2352-2361.	<a href="https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00021">https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00021</a>
144		Travassos, L.H., et al., Toll-like receptor 2-dependent bacterial sensing does not occur via peptidoglycan recognition. EMBO Rep, 2004. 5(10): p. 1000-6.	doi: 10.1038/sj.embor.7400248
145		Tsukahara, T., et al., Probiotic supplementation improves reproductive performance of unvaccinated farmed sows	DOI: 10.1111/asj.13040

		infected with porcine epidemic diarrhea virus. <i>Anim Sci J</i> , 2018. 89(8): p. 1144-1151.	
146		Turner, K.L., et al., Porin Loss Impacts the Host Inflammatory Response to Outer Membrane Vesicles of <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 2016. 60(3): p. 1360-1369.	doi: 10.1128/AAC.01627-15
147		Uppalapati, S.R., A. Sett, and R. Pathania, The Outer Membrane Proteins OmpA, CarO, and OprD of <i>Acinetobacter baumannii</i> Confer a Two-Pronged Defense in Facilitating Its Success as a Potent Human Pathogen. <i>Frontiers in Microbiology</i> , 2020. Volume 11 - 2020.	<a href="https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589234">https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589234</a>

148		Van Elssen, C.H.M.J., et al., Klebsiella pneumoniae-triggered DC recruit human NK cells in a CCR5-dependent manner leading to increased CCL19-responsiveness and activation of NK cells. European Journal of Immunology, 2010. 40(11): p. 3138-3149.	DOI: 10.1002/eji.201040496
149		von Aulock, S., et al., Lipoteichoic acid from Staphylococcus aureus is a potent stimulus for neutrophil recruitment. Immunobiology, 2003. 208(4): p. 413-422.	DOI: 10.1078/0171-2985-00285
150		Wang, M. Staphylococcus aureus cell wall maintenance - the multifaceted roles of	<a href="https://doi.org/10.1093/febsre/fuac025">https://doi.org/10.1093/febsre/fuac025</a>

		peptidoglycan hydrolases in bacterial growth, fitness, and virulence // M. Wang, G. Buist, J. M. van Dijk // FEMS Microbiology Reviews. – 2022. – Vol. 5. – P. 1-19.	
151		Wang, Z., et al., Dissemination of virulence and resistance genes among <i>Klebsiella pneumoniae</i> via outer membrane vesicle: An important plasmid transfer mechanism to promote the emergence of carbapenem-resistant hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>Transbound Emerg Dis</i> , 2022. 69(5): p. e2661-e2676.	DOI: 10.1111/tbed.14615

152	Weidensdorfer, M., et al., The Acinetobacter trimeric autotransporter adhesin Ata controls key virulence traits of Acinetobacter baumannii. Virulence, 2019. 10(1): p. 68-81.	<a href="https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1558693">https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1558693</a>
153	Whiteway, C., et al., Acinetobacter baumannii. Trends Microbiol, 2022. 30(2): p. 199-200.	DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.11.008">10.1016/j.tim.2021.11.008</a>
154	Wieland CW, Siegmund B, Senaldi G, Vasil ML, Dinarello CA, Fantuzzi G. Pulmonary inflammation induced by Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide, phospholipase C, and exotoxin A: role of interferon regulatory factor 1. Infect Immun. 2002	doi: <a href="https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1352-1358.2002">10.1128/IAI.70.3.1352-1358.2002</a>

		Mar;70(3):1352-8. PMID: 11854220; PMCID: PMC127789.	
155		Wilke, G.A. and J.B. Wardenburg, Role of a disintegrin and metalloprotease 10 in Staphylococcus aureus alpha-hemolysin-mediated cellular injury. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010. 107(30): p. 13473-13478.	DOI: 10.1073/pnas.1001815107
156		Wu, Y., et al., Effects of dietary Enterococcus faecium NCIMB 11181 supplementation on growth performance and cellular and humoral immune responses in broiler chickens. Poultry science, 2019. 98(1): p. 150-163.	<a href="https://doi.org/10.3382/ps/pey368">https://doi.org/10.3382/ps/pey368</a>

157		Xu, Q., et al., Insights into Substrate Specificity of NlpC/P60 Cell Wall Hydrolases Containing Bacterial SH3 Domains. <i>mBio</i> , 2015. 6(5): p. e02327-14.	doi: 10.1128/mBio.02327-14
158		Yamaguchi T., Kitaya K., Daikoku N., Yasuo T., Fushiki S., Honjo H. Potential selectin L ligands involved in selective recruitment of peripheral blood CD16(-) natural killer cells into human endometrium. <i>Biol. Reprod.</i> , 2006, Vol. 74, no. 1, pp. 35-40.	DOI: 10.1095/biolreprod.105.045971
159		Yang, W., et al., Microbiota Metabolite Short-Chain Fatty Acids Facilitate Mucosal Adjuvant Activity of Cholera	DOI: 10.4049/jimmunol.1801068

		Toxin through GPR43. J Immunol, 2019. 203(1): p. 282-292.	
160		Yokoyama, R., et al., Staphylococcal Superantigen-Like Protein 3 Binds to the Toll-Like Receptor 2 Extracellular Domain and Inhibits Cytokine Production Induced by Staphylococcus aureus, Cell Wall Component, or Lipopeptides in Murine Macrophages. Infection and Immunity, 2012. 80(8): p. 2816-2825.	DOI: 10.1128/IAI.00399-12
161		Yu H, Ezpeleta-Lobato G, Han X, Carmona-Cartaya Y, Quiñones-Pérez D. Carbapenamase-Producing Acinetobacter baumannii in China, Latin America and	doi: 10.37757/MR2022.V24.N1.8

		the Caribbean. MEDICC Rev. 2022 Jan 31;24(1):59-69. PMID: 35157640.	
162		Zahn, M., et al., Small-Molecule Transport by CarO, an Abundant Eight-Stranded $\beta$ -Barrel Outer Membrane Protein from <i>Acinetobacter baumannii</i> . Journal of Molecular Biology, 2015. 427(14): p. 2329-2339.	DOI: 10.1016/j.jmb.2015.03.016
163		Zaman, S.B., et al., A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. Cureus, 2017. 9(6).	DOI: 10.7759/cureus.1403
164		Zhang, Zhanguang, et al. "DNAM-1 controls NK cell activation via an ITT-like	DOI: 10.1084/jem.20150792

		motif." Journal of Experimental Medicine 212.12 (2015): 2165-2182.	
--	--	---	--