

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИЙ ГРУППЫ ESKAPE И НК-КЛЕТОК: ВЗАИМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И РОЛЬ В РАЗВИТИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПАТОЛОГИЙ



П.В. Гребенкина^{1,2}, С.А. Сельков¹, Л.А. Краева^{2,3}, Д.И. Соколов^{1,2}

¹ ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Естественные киллеры (НК-клетки) являются одной из групп лимфоцитов врожденного иммунитета. Часто НК-клетки изучают в контексте противоопухолевого и противовирусного иммунитета, а из-за нахождения в зоне границы контакта матери и плода (в матке) активно изучают их роль в развитии беременности. При этом их участие в антибактериальном иммунном ответе недостаточно изучено. Поскольку НК-клетки могут продуцировать цитокины, одним из возможных вариантов их участия в элиминации прокариотических патогенов является регуляция клеток иммунной системы — дендритных клеток, макрофагов и др. Однако в литературе также описаны варианты контактного цитолиза клеток, подвергшихся заражению внутриклеточными бактериями. Это возможно благодаря содержанию цитотоксических белков — перфорина, гранзимов, гранулизинов в НК-клетках. В последние годы стало известно об участии НК-клеток в развитии иммунного ответа в отношении внеклеточных бактерий, в том числе группы ESKAPE, в состав которой входят условно-патогенные прокариоты, наиболее активно развивающие антибиотикорезистентность и вызывающие внутрибольничные инфекции. В обзоре авторами предпринята попытка обобщения данных научной литературы о роли НК-клеток в антибактериальном иммунитете. Изучение взаимодействия бактерий группы ESKAPE и НК-клеток также привлекает исследователей в связи со способностью прокариот изменять функции клеток иммунной системы, однако об оказываемых на НК-клетки эффектах известно крайне мало. При этом такие данные могли бы найти применение в аспекте поиска новых способов лечения онкологических заболеваний, а также стать основой для разработки новых подходов к регуляции характеристик НК-клеток при репродуктивных патологиях. Как упоминалось ранее, НК-клетки встречаются в децидуальной оболочке, где могут взаимодействовать с клетками плода, в том числе с клетками трофобласта. На сегодняшний день считается, что клетки могут взаимно регулировать свойства друг друга, что необходимо для протекания физиологической беременности. Вероятно, нарушение баланса в этой системе способно привести к развитию репродуктивных патологий. В обзоре суммированы имеющиеся на сегодняшний день данные об эффектах бактерий группы ESKAPE на НК-клетки, а также рассмотрены возможные механизмы развития нарушений взаимодействия НК-клеток и клеток трофобласта под влиянием бактерий группы ESKAPE. Поскольку в литературе нами встречено мало данных об этом явлении, экспериментальное изучение влияния бактерий группы ESKAPE на свойства НК-клеток видится необходимым этапом развития современной биологии.

Ключевые слова: НК-клетки, бактерии ESKAPE, трофобласт, антибактериальный иммунитет, репродуктивные патологии, цитокины, фенотип, цитотоксичность.

Адрес для переписки:

Гребенкина Полина Владимировна
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3,
ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д.О. Отта.
Тел.: 8 905 802-85-58. E-mail: grebenkinap@gmail.com

Contacts:

Polina V. Grebenkina
199034, Russian Federation, St. Petersburg, Mendeleevskaya
line, 3, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive medicine named after D.O. Ott.
Phone: +7 905 802-85-58. E-mail: grebenkinap@gmail.com

Для цитирования:

Гребенкина П.В., Сельков С.А., Краева Л.А., Соколов Д.И.
Взаимодействие бактерий группы ESKAPE и НК-клеток: взаимная
регуляция и роль в развитии репродуктивных патологий // Инфекция
и иммунитет. 2023. Т. 13, № 4. С. 609–626. doi: 10.15789/2220-7619-
CBE-15452

Citation:

Grebenkina P.V., Selkov S.A., Kraeva L.A., Sokolov D.I. Crosstalk between
ESKAPE bacteria and NK cells: mutual regulation and role in developing
reproductive tract pathologies // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 4, pp. 609–626. doi: 10.15789/2220-
7619-CBE-15452

CROSSTALK BETWEEN ESKAPE BACTERIA AND NK CELLS: MUTUAL REGULATION AND ROLE IN DEVELOPING REPRODUCTIVE TRACT PATHOLOGIES

Grebinkina P.V.^{a,b}, Selkov S.A.^a, Kraeva L.A.^{b,c}, Sokolov D.I.^{a,b}

^a Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^c S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Natural killer (NK) cells represent one of the innate lymphoid cell subsets, which are often studied in the context of antitumor and antiviral immunity, as well as due to their localization in the zone of the mother-fetus contact (in the uterus), therefore underlying their extensive investigation in developing pregnancy. At the same time, their role in antibacterial immune response has been poorly examined. Because NK cells can produce cytokines, one of putative options for their participation in eliminating prokaryotic pathogens may be coupled to regulation of immune system cells such as dendritic cells, macrophages, etc. However, there have been also described variants of contact cytotoxicity of cells infected with intracellular bacteria enabled due to cytotoxic proteins — perforin, granzymes, granzulin found in NK cells. In recent years, it has become known that NK cells take part in development of immune response against extracellular bacteria including the ESKAPE group bacteria, which includes opportunistic prokaryotes that most actively develop antibiotic resistance and cause nosocomial infections. Here, we attempted to review the data on the role NK cells play in antibacterial immunity. Assessing a crosstalk between ESKAPE group bacteria and NK cells also attracts researchers due to the ability of prokaryotes to alter functions of immune cells, but very little is known about the effects they exert on NK cells. At the same time, such data could be applied to seek out for new ways to treat oncological diseases as well as pave the basis for new approaches to regulating NK cell characteristics in reproductive pathologies. As mentioned earlier, the latter occur in the decidual membrane, where they can interact with fetal cells including trophoblast cells. It is believed that cells can mutually regulate each other's properties necessary for the course of physiological pregnancy. Probably, imbalance in this system can lead to development of reproductive pathologies. The review summarizes the currently available data on the effects of ESKAPE group bacteria on NK cells, and also considers putative mechanisms for emergence of impaired interaction between NK cells and trophoblasts exposed to ESKAPE group bacteria. Owing to few publications available on this phenomenon, the experimental study assessing an impact of ESKAPE group bacteria on NK cell properties is envisioned as a necessary stage in development of contemporary biology.

Key words: NK cells, ESKAPE bacteria, trophoblast, antibacterial immunity, reproductive pathologies, cytokines, phenotype, cytotoxicity.

Введение

Естественные киллеры (НК-клетки) — лимфоциты врожденного иммунитета, основными функциями которых являются участие в противоопухолевом и противовирусном иммунитете и в регуляции пролиферативных процессов [108, 148]. Они реализуются благодаря наличию цитотоксических белков внутри НК-клеток, а также продукции широкого спектра цитокинов. В литературе также описано участие НК-клеток в реакциях, направленных на элиминацию внутриклеточных бактерий [91].

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о способности НК-клеток регулировать иммунный ответ против внеклеточных бактерий, в том числе группы ESKAPE [111], однако механизмы этого явления не изучены.

В свою очередь бактерии группы ESKAPE, вероятно, также могут влиять на характеристики НК-клеток. Описано изменение секреции цитокинов и цитотоксических свойств НК-клеток после взаимодействия с бактериями группы ESKAPE [23, 72].

Поскольку НК-клетки обнаруживаются не только в периферической крови, но и локально, в тканях, взаимодействие с бактериями группы ESKAPE может влиять на местные процессы.

Так, одной из популяций НК-клеток являются НК-клетки матки, которые тесно контактируют с клетками трофобласта [3, 78, 105]. Клетки взаимно регулируют функции друг друга, и нарушение баланса в этой системе может приводить к репродуктивным патологиям [147]. К аналогичному исходу может привести изменение характеристик НК-клеток под влиянием бактерий группы ESKAPE. Косвенно об этом свидетельствуют обнаружение в эндометрии женщин с установленным бесплодием *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* [32], однако механизмы этого явления также не изучены.

Таким образом, целью обзора было рассмотрение известных на сегодняшний день данных о взаиморегуляции НК-клеток и бактерий группы ESKAPE, а также анализ возможных эффектов этого процесса в развитии репродуктивных патологий.

Бактерии группы ESKAPE: характеристика представителей группы и роль в здравоохранении

В 2009 г. Американское Общество по Инфекционным Заболеваниям (Infectious Diseases Society of America) опубликовало отчет, в котором

подчеркнуло необходимость разработки новых антибактериальных препаратов против бактерий группы ESKAPE [14]. К бактериям этой группы относятся *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., проявляющие множественную устойчивость к различным классам антибиотиков, вызывающие тяжелые инфекции [127].

В 2018 г. ВОЗ обновила список бактерий, для борьбы с которыми необходимо разрабатывать новые антимикробные препараты [144]. В этот список вошли 20 видов бактерий, в том числе 6 представителей группы ESKAPE, перечисленные выше.

E. faecium — грамположительные бактерии, распространенные возбудители внутрибольничных инфекций, в основном представляющие опасность для иммунокомпрометированных пациентов [83]. Показано, что существует две популяции бактерий. Представители одной популяции являются частью нормального микробиома ЖКТ, а представители другой — госпитальной — возбудителями клинически значимых форм инфекции [43, 92].

S. aureus — грамположительные бактерии, вызывающие как внебольничные, так и госпитальные инфекции, в том числе пневмонию и инфекции сердечно-сосудистой системы. Из-за распространенности инфекций, вызываемых *S. aureus*, также вскоре после начала эры антибиотиков возникли сначала резистентные к пенициллину штаммы [93], а затем и метициллин-резистентные штаммы, являющиеся на сегодняшний день серьезной медицинской проблемой [21, 37].

K. pneumoniae — грамотрицательные бактерии, являющиеся условными патогенами. У пациентов со сниженным иммунитетом они вызывают пневмонии, сепсис, инфекции половых путей. Вирулентные и антибиотикорезистентные клоны способны вызывать нозокомиальные инфекции с тяжелыми последствиями [12].

A. baumannii — грамотрицательные бактерии, вызывающие внутрибольничные инфекции — пневмонии, бактериемию и сепсис [101].

P. aeruginosa — грамотрицательные бактерии, представляющие угрозу для иммунокомпрометированных пациентов [36]. *P. aeruginosa* даже дикого типа проявляет устойчивость к бета-лактамам антибиотикам [119]; широко распространены штаммы, резистентные к фторхинолонам, аминогликозидам [142].

Бактерии рода *Enterobacter* — грамотрицательные палочки, также вызывают внутрибольничные инфекции и характеризуются антибиотикоустойчивостью. Наиболее распространены среди них возбудителями инфекций являются *E. aerogenes*, *E. cloacae* и *E. hormaechei* [30].

В табл. 1 представлены данные, отражающие вовлеченность бактерий группы ESKAPE в развитие инфекций, а также сведения о группах антибиотиков, к которым выработана резистентность.

В табл. 2 представлены данные о влиянии бактерий группы ESKAPE на клетки иммунной системы и молекулах, которые задействованы в этом процессе.

Таким образом, к группе ESKAPE отнесены бактерии — возбудители инфекционных заболеваний, лечение которых осложнено резистентностью патогенов ко многим антибактериальным препаратам. При этом представители данной группы, вероятно, могут оказывать влияние на ход лечения, регулируя функции клеток иммунной системы.

NK-клетки: краткая характеристика, роль в антибактериальном иммунитете

В настоящее время под термином NK-клетки понимают лимфоидные клетки врожденного иммунитета, экспрессирующие на своей поверхности молекулы мембранного белка группы клеточной адгезии CD56 и лишенные CD3 — основного корцептора T-клеточного рецептора [155]. Низкоафинный рецептор для антител класса IgG CD16 (FcγRIII — рецептор к гамма-цепи Fc-фрагмента IgG) также является важным маркерным рецептором естественных киллеров человека. Его поверхностная экспрессия необходима для реализации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [155].

На поверхности NK-клеток расположены рецепторы, регулирующие их функции. Среди них выделяют белки семейства KIR [47, 165], NKG [169], NCR [1, 117]. В зависимости от результата взаимодействия с лигандом рецепторы NK-клеток подразделяют на активирующие и ингибирующие [126, 136]. Факторы микроокружения влияют на экспрессию рецепторов NK-клетками.

Основной функцией NK-клеток, помимо участия в пролиферативных процессах, считают участие в противоопухолевом [75, 159] и противовирусном иммунитете [24, 167]. Это возможно благодаря способности NK-клеток распознавать клетки, подвергшиеся трансформации и потерявшие способность экспрессировать молекулы МНС I. При взаимодействии с ними NK-клетки получают недостаточный ингибирующий сигнал, что приводит к активации NK-клеток. С другой стороны, развитие опухоли и вирусная инфекция вызывают клеточный стресс, сопровождающийся экспрессией рецепторов, например MICA/B, которые в свою очередь стимулируют активирующие

рецепторы на поверхности НК-клеток. В результате, происходит активация НК-клеток, приводящая к уничтожению клеток-мишени за счет проявления НК-клетками цитотоксичности, либо опосредованно, через выделение провоспалительных цитокинов [118]. Цитотоксичность НК-клеток может реализовываться посредством цитотоксических белков. При активации НК-клеток начинается высвобождение литических гранул, содержащих гранзимы, гранулизин и перфорин. После адгезии НК-клетки к клетке-мишени и образования иммунологического синапса, литические гранулы транспортируются по микротрубочкам в направлении центра организации микротрубочек с помощью динеина, затем они поляризуются в направлении иммунологического синапса [60, 95]. Также возможна рецепторно-

опосредованная цитотоксичность. НК-клетки экспрессируют «рецепторы смерти», например TRAIL-R, CD95 [106, 109], связывание которых с лигандами на поверхности клетки-мишени приводит к запуску апоптоза последней [57, 133]. Ранее также упоминалось о возможном развитии антителозависимой клеточной токсичности — при связывании антитела с CD16 (Fc-рецептором) на поверхности НК-клеток происходит выделение гранул цитотоксических белков [2].

Кроме осуществления реакций цитотоксичности НК-клетки могут служить в качестве регуляторов функций иммунной системы, синтезируя широкий спектр цитокинов. Провоспалительные цитокины IFN γ и TNF α являются важнейшими цитокинами, продуцируемыми НК-клетками и регулирующими их ци-

Таблица 1. Характеристика бактерий группы ESKAPE

Table 1. Characteristics of ESKAPE bacteria

Представитель группы ESKAPE Member of ESKAPE group	Основные нозологии, вызываемые представителем группы ESKAPE Main related nosologies	Устойчивость к антибиотикам Antibiotic resistance
<i>E. faecium</i>	Бактериемия [9], инфекции мочевыводящих путей [27] Bacteremia [9], urinary tract infections [27]	Трициклические гликопептиды (ванкомицин [48, 65]), оксазолидиноны (линезолид [65]), бета-лактамы антибиотики (ампициллин [123]) Tricyclic glycopeptides (vancomycin [48, 65]), oxazolidinones (linezolid [65]), beta-lactam antibiotics (ampicillin [123])
<i>S. aureus</i>	Эндокардит [88], синдром токсического шока [131], пищевые отравления [110], кожные заболевания [124], болезни дыхательной системы [13], инфекции половых путей [130] Endocarditis [88], toxic shock syndrome [131], food poisoning [110], skin diseases [124], respiratory system diseases [13], genital tract infections [130]	Бета-лактамы антибиотики (пенициллин [93], метициллин [21, 37]), трициклические гликопептиды (ванкомицин [26]), мупироцин [29], липопептидные антибиотики (даптомицин [96]), оксазолидиноны (далбаванцин [81]) Beta-lactam antibiotics (penicillin [93], methicillin [21, 37]), tricyclic glycopeptides (vancomycin [26]), mupirocin [29], lipopeptide antibiotics (daptomycin [96]), oxazolidinones (dalbavancin [81])
<i>K. pneumoniae</i>	Пневмония [42, 100], инфекции мочевыводящих путей [18], инфекции половых путей [130] Pneumonia [42, 100], urinary tract infections [18], genital tract infections [130]	Аминогликозиды ([62]), карбапенемы ([62]), бета-лактамы антибиотики [71] Aminoglycosides ([62]), carbapenems ([62]), beta-lactam antibiotics [71]
<i>A. baumannii</i>	Пневмония [107] Pneumonia [107]	Бета-лактамы антибиотики [146], карбапенемы [31, 146], цефалоспорины [139] Beta-lactam antibiotics [146], carbapenems [31, 146], cephalosporins [139]
<i>P. aeruginosa</i>	Инфекции дыхательной системы [13], инфекции половых путей [130] Respiratory infections [13], genital tract infections [130]	Бета-лактамы антибиотики [119], цефалоспорины [137], хинолоны [68], карбапенемы [74] Beta-lactam antibiotics [119], cephalosporins [137], quinolones [68], carbapenems [74]
<i>Enterobacter spp.</i>	Бактериемия [141, 161] Bacteremia [141, 161]	Цефалоспорины [39, 98], карбапенемы [99], бета-лактамы антибиотики [30], хинолоны [98] Cephalosporins [39, 98], carbapenems [99], beta-lactam antibiotics [30], quinolones [98]

Таблица 2. Влияние бактерий группы ESKAPE на клетки иммунной системы и молекулы-индукторы этого процесса
 Table 2. The effect of ESKAPE bacteria on immune cells and relevant inducer molecules

Представитель группы ESKAPE Member of ESKAPE group	Антигены поверхностного аппарата или секретируемые Surface apparatus or secreted antigens	Лиганды на клетках иммунной системы Ligands on immune system cells	Влияние на характеристики клеток иммунной системы Effect on immune cells
<i>E. faecium</i>	Капсульный полисахарид из глюкозы и глицерофосфата [63] Capsule polysaccharide from glucose and glycerophosphate [63]	Нет данных No data	Индукция опсонизации и фагоцитоза [63] Induced opsonization and phagocytosis [63]
	Антиген А (секретируемая пептидогликангидролаза) [76] Antigen A (secreted peptidoglycan hydrolase) [76]	NOD2 [76]	Активация клеток врожденного иммунитета [76] Activation of innate immunity cells [76]
<i>S. aureus</i>	Стафилококковые энтеротоксины Staphylococcal enterotoxins	TLR2, TLR6 (энтеротоксин Б) [129], NLRP3, TLR4 (энтеротоксин О) [61] TLR2, TLR6 (enterotoxin B) [129], NLRP3, TLR4 (enterotoxin O) [61]	Усиление синтеза провоспалительных цитокинов (энтеротоксин Б) [10, 53], индукция пролиферации лимфоцитов (энтеротоксин Б) [53], активация Т-лимфоцитов (энтеротоксин А) [115], стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов нейтрофилами (энтеротоксин О) [61] Increased synthesis of pro-inflammatory cytokines (enterotoxin B) [10, 53], induction of lymphocyte proliferation (enterotoxin B) [53], activation of T-lymphocytes (enterotoxin A) [115], upregulated production of pro-inflammatory cytokines by neutrophils (enterotoxin O) [61]
	Флагеллин Flagellin	TLR2, TLR5 [20]	Усиление секреции IFN γ NKT-клетками [20] Increased secretion of IFN γ by NKT cells [20]
<i>K. pneumoniae</i>	Белок внешней мембраны А Outer membrane protein A	Нет данных No data	Подавление фагоцитоза [114] Suppressed phagocytosis [114]
	Капсульный полисахарид Capsule polysaccharide	TLR4 [122]	Активация продукции активных форм кислорода в нейтрофилах [69] Enhanced production of reactive oxygen species in neutrophils [69]
<i>A. baumannii</i>	Липополисахарид Lipopolysaccharide	TLR4 [122]	Усиление экспрессии PD-L1 моноцитами [8] Upregulated PD-L1 expression by monocytes [8]
	Липополисахарид Lipopolysaccharide	TLR5 [86]	Нет данных No data
<i>P. aeruginosa</i>	Флагеллин Flagellin	CD209, дектин-2 CD209, dectin-2	Ингибирование активации дендритных клеток [135] Suppressed dendritic cell activation [135]
	Биопленочная форма Biofilm form	TLR4 [122]	Стимуляция продукции провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами [7] Enhanced proinflammatory cytokine production by monocytes and macrophages [7]
<i>Enterobacter spp.</i>	Порины внешней мембраны Porins of the outer membrane	TLR4 [112]	Формирование иммунологической памяти и гуморального ответа [112] Formation of immunological memory and humoral response [112]

тотоксические свойства [157], кроме того, цитокины модулируют функции Т-клеток, макрофагов, дендритных клеток (DC) [19, 59]. NK-клетки секретируют RANTES, IL-1 β , IL-10, GM-CSF, VEGF, TGF β , LIF, IL-8, CXCL12 и другие цитокины [50], регулирующие их собственные свойства и характеристики микроокружения.

Помимо того, что NK-клетки известны как компонент противоопухолевого и противовирусного иммунитета, также известно об их участии в иммунных реакциях против внутриклеточных бактерий. Об этом свидетельствуют данные о повышенной частоте бактериальных инфекций у пациентов с дефицитом NK-клеток [34]. Взаимодействие NK-клеток и бактерий возможно благодаря экспрессируемым рецепторам врожденного иммунитета. Показана экспрессия TLR1 (от англ. Toll-like receptors — Toll-подобные рецепторы) [25], TLR2 [20, 38], TLR3 [38], TLR4 [38], TLR5 [20, 25], TLR7 [6, 154], TLR8 [6, 154], TLR9 [15, 154], лигандами некоторых из них являются компоненты бактериальных клеток.

Также на NK-клетках обнаруживаются рецепторы из группы NOD-подобных: NLRP3, NOD1, NOD2, лигандами которых являются фрагменты бактериальных клеток [102]. Установлено, что агонисты NLRP3, NOD1, NOD2 усиливают цитотоксическую функцию NK-клеток, продукцию ими TNF α , IFN γ [40]. Кроме опосредованного участия в антибактериальном иммунитете NK-клетки и продуцируемые ими микровезикулы могут содержать пептиды — дефензины α и β [20, 79], которые обладают подавляющим действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [150]. Также из NK-клеток был выделен NK-лизин [5], обладающий антибактериальной эффективностью [17, 90].

Установлено, что NK-клетки способны уничтожать эукариотические клетки, зараженные *Shigella flexneri*, причем этот процесс осуществлялся только после заражения инвазивным штаммом бактерии и усиливался после обработки NK-клеток IL-2 или IFN γ [77]. NK-клетки способны проявлять цитотоксичность по отношению к моноцитам, зараженным *M. tuberculosis*, причем заражение приводило к усилению цитотоксической активности NK-клеток [153]. В данном исследовании авторы связывают процесс с повышенной экспрессией активационного рецептора NKp46, что подтверждается снижением цитотоксической активности NK-клеток после блокирования рецептора.

Макрофаги, зараженные *M. tuberculosis*, вызывали повышение экспрессии NKp46, NKp30 и NKG2D NK-клетками периферической крови при совместном культивировании, кроме того, NKp46 и NKG2D оказались задействованы в лизисе зараженных макрофагов: при блокировании этих рецепторов количество погибших

макрофагов было значительно ниже. При этом исследователи также провели анализ экспрессии маркеров стресса, лигандов NKG2D — при внутриклеточном заражении макрофаги усиливали экспрессию маркера стресса ULBP1, при блокировании молекулы лизис макрофагов NK-клетками снижался [152].

Некоторые исследователи указывают на необходимость взаимодействия NK-клеток с DC при инфекциях, вызванных внутриклеточными бактериями.

Так в 2003 г. исследователи выяснили, что это взаимодействие необходимо для индукции ответа Т-хелперных клеток [67]. Позднее это подтвердила другая группа исследователей: после пересадки DC от мышей с элиминацией NK-клеток, инфекция у мышей протекала хуже, при этом снижался уровень цитокинов IFN γ , IL-17, но наблюдался повышенный уровень IL-4, что свидетельствует о дисбалансе воспалительной реакции. Также описана роль NKG2D в этом взаимодействии: при его блокировании наблюдали изменение синтеза цитокинов [134].

Молекулярные механизмы взаимодействия NK-клеток и DC также не изучены до конца. Ранее показано, что мембранная фракция *Klebsiella pneumoniae* вызывает усиление синтеза DC хемокинов CXCL10, CCL19 и CCL5 (RANTES), а также вызывает миграцию NK-клеток, которая ингибировалась при блокировании CCR5 на поверхности NK-клеток [151]. В целом, взаимодействие NK-клеток и DC при бактериальных инфекциях служит связующим звеном для врожденного и адаптивного иммунитета, кроме того, в результате этого взаимодействия запускается синтез цитокинов, регулирующих иммунный ответ.

Кроме взаимодействия с DC при иммунном ответе на бактериальную инфекцию, в литературе описаны данные, свидетельствующие о роли контакта NK-клеток с макрофагами. Так показано, что NK-клетки, выделенные из фракции мононуклеаров периферической крови, усиливают экспрессию маркеров активации CD69 и CD25 в присутствии бактерий, а также увеличивают продукцию цитокинов IFN γ , IL-12, IL-10. В присутствии праймированных макрофагов секреция IFN γ NK-клетками возрастала по сравнению с культивированием в присутствии только бактерий [54].

В литературе встречаются данные о том, что NK-клетки участвуют в реализации процессов, лежащих в развитии сепсиса. На сегодняшний день роль NK-клеток в этом процессе оценивается неоднозначно. Показано, что у пациентов с худшим прогнозом выживаемости в периферической крови повышено содержание NK-клеток, экспрессирующих PD-1, — молекулы, ингибирующей активность клеток иммунной систе-

мы [66]. Вероятно, это свидетельствует о способности бактерий регулировать иммунный ответ.

В последние годы получены данные, свидетельствующие об участии NK-клеток в иммунном ответе против бактерий группы ESKAPE. В эксперименте у мышей, зараженных *A. baumannii* при истощении пула NK-клеток нарушался процесс миграции нейтрофилов в легкие, что приводило к снижению способности организма к элиминации бактерий [149]. Также есть данные, свидетельствующие о роли NK-клеток в иммунных реакциях при инфекциях, вызванных *S. aureus*: установлено, что при стафилококковой инфекции количество NK-клеток в очаге возрастало, при этом блокирование NK-клеток приводило к увеличению бактериальной нагрузки и снижению фагоцитирующей способности макрофагов, что может свидетельствовать о регуляторной роли NK-клеток при бактериальной инфекции [138].

Показано, что NK-клетки могут участвовать в защитных реакциях при пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*. Мыши, у которых NK-клетки были инактивированы при помощи антител, хуже справлялись с инфекцией, что выражалось в повышенном размножении бактерий в легких и увеличенной смертности особей в этой группе [164]. Авторы исследования предполагают, что роль NK-клеток в антибактериальном иммунитете может быть опосредована продукцией IL-22. На ранних этапах инфекции NK-клетки могут быть продуцентом этого цитокина, необходимого для усиления продукции бактерицидных белков [164, 171].

NK-клетки также могут быть задействованы в контроле развития пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, посредством взаимодействия с макрофагами. Благодаря выработке IFN γ NK-клетки вызывают усиление синтеза IL-12 макрофагами, а также стимулируют антибактериальные свойства клеток [64]. Установлено, что NK-клетки участвуют в элиминировании бактериальной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*. Они также изучили молекулярные механизмы, лежащие в основе этого процесса. У мышей с вызванным дефицитом рецептора IFN I типа, NK-клетки вырабатывали меньше IFN γ , чем NK-клетки мышей дикого типа, что также сопровождалось ухудшением состояния животных. Кроме того, у таких мышей отмечена сниженная продукция IL-10, необходимого для рекрутирования NK-клеток. Также у мышей с дефицитом рецептора IFN I типа в легких отмечалось гораздо большее число бактерий. В целом, авторы приходят к выводу о том, что изменение рекрутирования и функций NK-клеток в отсутствие рецептора IFN I типа приводит к снижению активности макрофагов как главных участников антибактериального иммунитета [64].

NK-клетки могут участвовать в антибактериальном иммунитете посредством мембранных рецепторов, расположенных на их поверхности. При инфицировании *P. saeruginosa* NK-клетки вырабатывают IFN γ , однако при блокировании активирующего рецептора NKG2D отмечается снижение синтеза IFN γ NK-клетками, что свидетельствует об участии этого рецептора в иммунном ответе [158].

Некоторые исследователи описывают роль цитотоксических белков NK-клеток в поддержании антибактериального иммунитета. Так, при дефиците гранзимов у мышей пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, протекала сходно с пневмонией у мышей дикого типа. Дефицит белков приводил лишь к временному росту бактериальной нагрузки в легких, а также усилению воспаления, но не влиял на выживаемость в группах [44]. Соответственно, цитотоксические белки NK-клеток могут играть лишь минорную роль в антибактериальном иммунитете. Однако в работе 2022 г. показано, что NK-клетки могут осуществлять цитотоксичность по отношению к клеткам *P. aeruginosa*, причем это происходит при контактном взаимодействии, с повреждением бактериальной мембраны. Однако при нарушении синтеза гранзимов B и H, происходило подавление цитотоксической функции NK-клеток по отношению к бактериям [85], что может указывать на необходимость этих белков в антибактериальном иммунном ответе.

На модели легочной инфекции, вызванной *S. aureus*, в 2008 г. было показано, что IL-15 также вносит вклад в антибактериальный иммунитет в связи с его влиянием на NK-клетки и макрофаги. Само культивирование NK-клеток в присутствии бактерий приводило к активации лимфоцитов врожденного иммунитета, однако у мышей, нокаутированных по IL-15, число активированных NK-клеток было ниже, животные оказались более восприимчивы к инфекции [138]. Авторы исследования связывают это со взаимодействием NK-клеток и макрофагов, поскольку NK-клетки могут регулировать их активность [172]. В данном исследовании показано, что в ответ на бактериальную инфекцию, усиливается синтез IL-15 это вызывает не только активацию NK-клеток, но и усиление фагоцитирующей способности макрофагов, что отменяется удалением NK-клеток из организма [138].

В табл. 3 представлены данные о возможном лиганд-рецепторном взаимодействии NK-клеток и бактерий группы ESKAPE.

Таким образом, NK-клетки, помимо участия в противовирусном и противоопухолевом иммунных ответах, играют важную роль в антибактериальной защите: как опосредованно, регулируя функции других клеток иммунной системы при помощи продукции цитокинов, так и напрямую.

Бактерии группы ESKAPE как регуляторы взаимодействия NK-клеток и клеток трофобласта

NK-клетки встречаются не только в периферической крови. Описаны их локальные популяции в печени [121], жировой ткани [84], слюнных железах [28] и матке [70]. Последняя

группа представляет особый интерес в связи с возможной ролью в регуляции репродуктивных процессов.

Во время беременности количество NK-клеток в матке возрастает до 70% от общего числа лейкоцитов органа [97], что говорит о возможном непосредственном участии клеток в развитии и поддержании беременности. NK-клетки участвуют в ремоделировании спираль-

Таблица 3. Характеристика лиганд-рецепторного взаимодействия NK-клеток и бактерий группы ESKAPE

Table 3. Characteristics of ligand-receptor interaction between NK cells and ESKAPE bacteria

Рецептор Receptor	Лиганд Ligand	Сигналинг Signaling pathway	Лиганды, характерные для бактерий группы ESKAPE ESKAPE bacteria-typical ligands	
			Бактерия Bacteria	Лиганд Ligand
TLR1 [25]	Липопротеины, липоманнаны, липотейхоевая кислота (бактерии) [2], глюканы и зимозан (грибы) [2] Lipoproteins, lipomannans, lipoteichoic acid (bacteria) [2], glucans and zymosan (fungi) [2]	NF-κB [22, 58] JAK/STAT [22]	Нет данных No data	
TLR2 [20, 38]		JAK/STAT [132]	<i>S. aureus</i>	Энтеротоксин Б [129] Enterotoxin A [129]
			<i>K. pneumoniae</i>	Флагеллин и белок внешней мембраны А [20] Flagellin and outer membrane protein A [20]
TLR3 [38]	Двуцепочечная РНК (вирусы) [2] Double-stranded RNA (viruses) [2]	NF-κB [132] JAK/STAT [132]	-	
TLR4 [38]	Липотейхоевая кислота, липополисахарид (бактерии) Lipoteichoic acid, lipopolysaccharide (bacteria)	MAPK/NF-κB [163]	<i>S. aureus</i>	Энтеротоксин О [61] Enterotoxin O [61]
			<i>A. baumannii</i>	Липополисахариды [69] Lipopolysaccharides [69]
			<i>Enterobacter spp.</i>	Порины внешней мембраны [112] Porins of the outer membrane [112]
TLR5 [20, 25]	Флагеллин (бактерии) Flagellin (bacteria)	NF-κB [145]	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	Флагеллин [20, 86] Flagellin [20, 86]
TLR7 [6, 154]	Одноцепочечная РНК (вирусы) Single-stranded RNA (viruses)	NF-κB [56]	-	
TLR8 [6, 154]		NF-κB [56]		
TLR9 [15, 154]	ДНК с неметилированным CpG (бактерии) DNA with unmethylated CpG (bacteria)	NF-κB [160]	Нет данных No data	
NLRP3 [102]	Нет данных No data	NF-κB [51]	<i>S. aureus</i>	Энтеротоксин О [61] Enterotoxin O [61]
NOD1 [102]	Мурамилдипептид (бактерии) Muramyl dipeptide (bacteria)	JNK/ NF-κB [45]	Нет данных No data	
NOD2 [101]	γ-глутамил-диаминопимелиновая кислота (бактерии) γ-glutamyl-diaminopimelic acid (bacteria)	NF-κB [166]	<i>E. faecium</i>	Антиген А (секретируемая пептидогликан-гидролаза) [76] Antigen A (secreted peptidoglycan hydrolase) [76]

ных артерий, подготавливая матку к беременности, также НК-клетки активно синтезируют цитокины, регулирующие инвазию и миграцию плода. Наиболее активно изучают их взаимодействие с клетками трофобласта. Показано, что клетки взаимно регулируют характеристики друг друга как за счет контактных, так и дистантных взаимодействий, обеспечивая формирование оптимального микроокружения для развивающегося плода [104, 162].

На сегодняшний день считают, что взаимодействие между НК-клетками и клетками трофобласта — ключевое звено в наступлении и развитии беременности, нарушение которого приводит к репродуктивным патологиям. Причем взаимодействие может быть нарушено и изменением числа НК-клеток [4], и усилением [46] либо ингибированием их цитотоксической активности [170], и изменением спектра цитокинов [41].

Оба типа клеток посредством дистантных и контактных взаимодействий регулируют функции друг друга, формируя оптимальное микроокружение для развивающегося плода.

Вероятно, бактерии группы ESKAPE могут нарушать этот процесс, о чем косвенно свидетельствуют обнаружение представителей группы при патологиях репродуктивной функции. Дисбактериозы половой системы матери считаются фактором, увеличивающим риски потери беременности [35, 113]. Лечение таких дисбактериозов осложняется, в том числе по причине антибиотикостойчивости штаммов бактерий группы ESKAPE [11]. Аэробные вагиниты, вызываемые *S. aureus*, *E. faecalis*, могут быть причиной воспалительных процессов в течение беременности, что негативно сказывается на развитии плода [55]. Установлено, что у женщин с репродуктивными патологиями в эндометрии обнаруживаются мультирезистентные *E. faecalis*, *P. aeruginosa* [32]. Также показано, что повышенное число НК-клеток в периферической крови и колонизация влагалища грамотрицательными анаэробами, в том числе *Enterobacter* spp. и *Klebsiella* spp., ассоциировано с повторяющимися выкидышами [80]. В проведенном ретроспективном исследовании 2019 г. установлено, что инфекции половых путей (в том числе воспаление слизистой оболочки матки — эндометрит), вызванные некоторыми бактериями группы ESKAPE, ассоциированы с репродуктивными патологиями: 74% процента женщин с инфекциями половых путей в анамнезе имели потери плода на раннем сроке [130]. Также установлено, что у женщин с повторными выкидышами в составе микробиома эндометрия преобладают бактерии *Acinetobacter* spp. [89].

Ниже рассмотрим возможные механизмы участия бактерий группы ESKAPE в развитии

репродуктивных патологий, вызванных нарушением взаимодействия НК-клеток и клеток трофобласта.

Установлено, что инфицирование *P. aeruginosa* приводит к стимулированию апоптоза НК-клеток по каспаза-9-зависимому механизму [23], имеются данные о влиянии продуцируемых *P. aeruginosa* эластазы и щелочной протеазы на активность НК-клеток; вероятно, эти факторы вызывают нарушение структуры рецепторов НК-клеток, участвующих в связывании мишени [120], что может приводить к нарушению цитотоксического воздействия на клетки-мишени. При этом цитотоксическая активность НК-клеток матки является важным фактором развития беременности. Несмотря на то что децидуальные НК-клетки содержат гранулы и экспрессируют лизирующие молекулы, они не обладают ярко выраженной цитотоксической активностью, проявляя лишь 15% литической активности НК-клеток периферической крови [3, 78], что указывает на необходимость изменения их функций под действием факторов микроокружения в области контакта мать—плод. При репродуктивных патологиях часто наблюдается измененный баланс цитотоксической активности НК-клеток в отношении клеток плодного происхождения, в том числе клеток трофобласта. В некоторых исследованиях привычную потерю беременности связывают с избыточной цитотоксической активностью НК-клеток. Так, в 2014 г. установлено, что у женщин с преобладающей популяцией цитотоксических, но не регуляторных НК-клеток матки, повышен риск бесплодия [46]. Показано также, что в случае выкидыша клеткам трофобласта свойственна сниженная способность к аутофагии, что приводит к усилению цитотоксических свойств НК-клеток [147]. Сами клетки трофобласта как посредством дистантных [156], так и контактных взаимодействий [143] могут снижать цитотоксическую активность НК-клеток. При этом некоторые исследователи, напротив, указывают сниженную цитотоксическую активность НК-клеток в качестве причины повторяющихся выкидышей [170]. Соответственно, бактерии группы ESKAPE, влияя на НК-клетки, могут изменять их цитотоксический потенциал в отношении клеток трофобласта, что приводит к нарушению репродуктивной функции.

Показано, что культивирование фракции мононуклеаров, содержащей НК-клетки, в присутствии биопленок *P. aeruginosa* привело к повышению содержания IFN γ и TNF α [73]. В эксперименте с мышами было установлено повышение количества НК-клеток, секретирующих IFN γ , в ответ на инфицирование животных *P. aeruginosa* [158]. В то же время установлен

и противоположный эффект белка, секретируемого *P. aeruginosa*, — экзотоксина А. Полагают, что белок также может выступать регулятором функции клеток иммунной системы, снижая продукцию $IFN\gamma$ НК-клетками и их цитотоксическую активность в составе РВМС (peripheral blood mononuclear cell). Кроме того, белок вызвал снижение цитотоксической активности НК-клеток [103]. При этом отмечено увеличение продукции $IFN\gamma$ НК-клетками периферической крови при культивировании в присутствии гемолизина — белка, синтезируемого *S. aureus* [52]. Культивирование РВМС в присутствии биопленок *P. aeruginosa* также приводило к изменению секреции цитокинов: так, отмечено повышение уровня секреции $IL-1\beta$, $IFN\gamma$, $IL-10$, $IL-6$ и $TNF\alpha$ [73]. В другом исследовании отмечен рост продукции $TNF\alpha$, $IL-6$, $IL-10$ мононуклеарами периферической крови в присутствии клеточной стенки *E. faecalis* [140]. Цитокиновое микроокружение играет важную роль при взаимодействии НК-клеток и клеток трофобласта. Цитотоксическая функция НК-клеток также регулируется продуцируемыми ими цитокинами $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ [157]. Кроме того, $IFN\gamma$ оказывает ингибирующее воздействие на клетки трофобласта, снижая способность к инвазии, что может быть вызвано сниженной продукцией MMP-2 (матриксных металлопротеаз) — ферментов, участвующих в разрушении компонентов внеклеточного матрикса. Цитокин

индуцирует апоптоз клеток трофобласта [82]. Соответственно, перестройка продукции $IFN\gamma$ НК-клетками может приводить не только к изменению их функций, но и оказывать влияние на клетки плодного происхождения. Сходный эффект обнаружен для $TNF\alpha$: описано, что цитокин самостоятельно и в сочетании с $IFN\gamma$ снижает способность клеток трофобласта к инвазии, индуцируя их апоптоз и снижение пролиферативной активности [116]. В литературе встречаются данные о том, что цитокин $TGF\beta$, секретируемый клетками трофобласта [49], снижает выработку НК-клетками $IFN\gamma$ [168], что, вероятно, может служить для создания безопасного для клеток трофобласта микроокружения. $IL-1\beta$ участвует в модулировании инвазивной и миграционной способностей клеток трофобласта [87, 125], $IL-6$ и $IL-10$ также усиливают цитотоксические свойства НК-клеток [16, 94]. Таким образом, бактерии группы ESKAPE могут нарушать равновесие в системе мать—плод, изменяя продукцию цитокинов клетками микроокружения, в том числе НК-клетками.

Бактерии группы ESKAPE могут оказывать влияние и на экспрессию НК-клетками поверхностных рецепторов. При культивировании НК-клеток в составе мононуклеаров периферической крови в присутствии биопленки, сформированной *P. aeruginosa*, экспрессия CD69 возрастала [73], что свидетельствует об активации лимфоцитов. Некоторые исследователи указывают на количе-

Таблица 4. Влияние бактерий группы ESKAPE на характеристики НК-клеток

Table 4. Effect of ESKAPE bacteria on NK cell parameters

Представитель группы ESKAPE Member of ESKAPE group	Эффект на НК-клетки Effect on NK cells		
	Фенотип Phenotype	Производство цитокинов Cytokine production	Функция Function
<i>E. faecium</i>	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
<i>S. aureus</i>	Нет данных No data	Увеличение продукции $IFN\gamma$ [52] Increased $IFN\gamma$ production [52]	Нет данных No data
<i>K. pneumoniae</i>	Рецептор NKG2D задействован в элиминации патогена [158] NKG2D receptor is involved in pathogen elimination [158]	Нет данных No data	Производство дефензинов [20] Defensin production [20]
<i>A. baumannii</i>	Нет данных No data		
<i>P. aeruginosa</i>	Усиление экспрессии CD69 [73] Enhancement of CD69 expression [73]	Усиление синтеза $IL-1\beta$, $IFN\gamma$, $IL-10$, $IL-6$ и $TNF\alpha$ [73] или снижение синтеза $IFN\gamma$ [103] Enhanced synthesis of $IL-1\beta$, $IFN\gamma$, $IL-10$, $IL-6$ and $TNF\alpha$ [73] reduction of $IFN\gamma$ synthesis [103]	Индукция апоптоза НК-клеток [23], нарушение рецепторного взаимодействия [120] Induction of NK cell apoptosis [23], altered receptor interaction [120]
<i>Enterobacter</i> spp.	Нет данных No data		

ство НК-клеток периферической крови, экспрессирующих CD69, как на предиктор репродуктивных патологий: показано, что у женщин с выкидышем после участия в программе вспомогательных репродуктивных технологий число CD69⁺ НК-клеток было значительно ниже или выше, относительно женщин без репродуктивных потерь [33]. Установлено, что секретируемые плацентой факторы также ингибируют цитотоксичность НК-клеток посредством снижением числа CD69⁺ НК-клеток [128]. Влияя на фенотип НК-клеток бактерии группы ESKAPE могут нарушать их взаимодействие с клетками трофобласта. В табл. 4 приведены данные о влиянии бактерий группы ESKAPE на характеристики НК-клеток.

Заключение

Суммируя рассмотренные данные, отметим, что на сегодняшний день роль НК-клеток в антибактериальном иммунитете изучена не-

достаточно. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что НК-клетки вносят большой вклад в этот процесс. Кроме того, НК-клетки являются важными регуляторами развития беременности за счет взаимодействия с клетками трофобласта. Бактерии группы ESKAPE могут нарушать это взаимодействие, усиливая или ингибируя цитотоксические функции НК-клеток, а также меняя их цитокиновый профиль, что, в свою очередь, нарушает процессы пролиферации и инвазии клеток трофобласта. Раскрытие молекулярных механизмов этих явлений является актуальной задачей современной науки и необходимо как для предупреждения развития репродуктивных неудач, так и для регуляции функций НК-клеток при ряде других патологий. Имеющиеся представления о результатах взаимодействия НК-клеток и бактерий группы ESKAPE носят неоднозначный характер и требуют дальнейшего изучения.

Список литературы/References

1. Малышкина Д.А., Анциферова Ю.С., Долгушина Н.В. Особенности экспрессии рецепторов семейства NCR в популяции эндометриальных естественных киллеров у пациенток с лейомиомой матки // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 22, № 2-1. С. 391–393. [Malyshkina D.A., Antsiferova Yu.S., Dolgushina N.V. The expression of NCR receptors by endometrial natural killers in women with uterine leiomyoma. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, vol. 22, no. 2-1, pp. 391–393. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210006907-2
2. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвю. М.: Логосфера, 2020. 1184 с. [Murphy K., Weaver K. Immunobiology by Janway. Moscow: Logosphere, 2020. 1184 p. (In Russ.)]
3. Abbas Y., Oefner C.M., Polachek W.J., Gardner L., Farrell L., Sharkey A., Kamm R., Moffett A., Oyen M.L. A microfluidics assay to study invasion of human placental trophoblast cells. *J. R. Soc. Interface*, 2017, vol. 14, no. 130: 20170131. doi: 10.1098/rsif.2017.0131
4. Ahmadi M., Ghaebi M., Abdolmohammadi-Vahid S., Abbaspour-Aghdam S., Hamdi K., Abdollahi-Fard S., Danaii S., Mosapour P., Koushaei L., Dolati S., Rikhtegar R., Oskouei F.D., Aghebati-Maleki L., Nouri M., Yousefi M. NK cell frequency and cytotoxicity in correlation to pregnancy outcome and response to IVIG therapy among women with recurrent pregnancy loss. *J. Cell. Physiol.*, 2018, vol. 234, no. 6, pp. 9428–9437. doi: 10.1002/jcp.27627
5. Andersson M., Gunne H., Agerberth B., Boman A., Bergman T., Sillard R., Jörnvall H., Mutt V., Olsson B., Wigzell H. NK-lysin, a novel effector peptide of cytotoxic T and NK cells. Structure and cDNA cloning of the porcine form, induction by interleukin 2, antibacterial and antitumour activity. *EMBO J.*, 1995, vol. 14, no. 8, pp. 1615–1625. doi: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb07150.x
6. Ao X., Gan Q., Huang X., Bao D., Wu X., Lin Q., Lin A., Ding Y., Wang L., Chen Y., Huang Z. TLR8 agonist partially improves IFN γ deficiency of NK cells in chronic hepatitis B through the synergy of monocytes. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2022, vol. 57, no. 4, pp. 387–398. doi: 10.1111/apt.17382
7. Augusto L.A., Bourgeois-Nicolaos N., Breton A., Barreault S., Alonso E.H., Gera S., Faraut-Derouin V., Semaan N., De Luca D., Chaby R., Doucet-Populaire F., Tissières P. Presence of 2-hydroxymyristate on endotoxins is associated with death in neonates with Enterobacter cloacae complex septic shock. *iScience*, 2021, vol. 24, no. 8: 102916. doi: 10.1016/j.isci.2021.102916
8. Avendaño-Ortiz J., Llanos-González E., Toledano V., del Campo R., Cubillos-Zapata C., Lozano-Rodríguez R., Ismail A., Prados C., Gómez-Campelo P., Aguirre L.A., García-Río F., López-Collazo E. Pseudomonas aeruginosa colonization causes PD-L1 overexpression on monocytes, impairing the adaptive immune response in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, 2019, vol. 18, no. 5, pp. 630–635. doi: 10.1016/j.jcf.2018.11.002
9. Ayobami O., Willrich N., Reuss A., Eckmanns T., Markwart R. The ongoing challenge of vancomycin-resistant Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis in Europe: an epidemiological analysis of bloodstream infections. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1180–1193. doi: 10.1080/22221751.2020.1769500
10. Bae J.S., Da F., Liu R., He L., Lv H., Fisher E.L., Rajagopalan G., Li M., Cheung G.Y.C., Otto M. Contribution of Staphylococcal enterotoxin B to Staphylococcus aureus systemic infection. *J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 223, no. 10, pp. 1766–1775. doi: 10.1093/infdis/jiaa584
11. Balle C., Esra R., Havyarimana E., Jaumdally S.Z., Lennard K., Konstantinus I.N., Barnabas S.L., Happel A.U., Gill K., Pidwell T., Lingappa J.R., Gamielien H., Bekker L.G., Passmore J.S., Jaspan H.B. Relationship between the oral and vaginal microbiota of South African adolescents with high prevalence of bacterial vaginosis. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 7: 1004. doi: 10.3390/microorganisms8071004
12. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2019, vol. 43, no. 2, pp. 123–144. doi: 10.1093/femsre/fuy043

13. Bernardy E.E., Petit R.A., Raghuram V., Alexander A.M., Read T.D., Goldberg J.B., Harwood C.S. Genotypic and phenotypic diversity of *Staphylococcus aureus* isolates from cystic fibrosis patient lung infections and their interactions with *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio*, 2020, vol. 11, no. 3: e00735–20. doi: 10.1128/mBio.00735-20
14. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 48, no. 1, pp. 1–12. doi: 10.1086/595011
15. Brennan T.V., Lin L., Brandstadter J.D., Rendell V.R., Dredge K., Huang X., Yang Y. Heparan sulfate mimetic PG545-mediated antilymphoma effects require TLR9-dependent NK cell activation. *J. Clin. Invest.*, 2016, vol. 126, no. 1, pp. 207–219. doi: 10.1172/JCI176566
16. Cai G., Kastelein R.A., Hunter C.A. IL-10 enhances NK cell proliferation, cytotoxicity and production of IFN-gamma when combined with IL-18. *Eur. J. Immunol.*, 1999, vol. 29, no. 9, pp. 2658–2665. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199909)29:09<2658::AID-IMMU2658>3.0.CO;2-G
17. Cai S., Wang J., Wang K., Chen D., Dong X., Liu T., Zeng Y., Wang X., Wu D. Expression, purification and antibacterial activity of NK-lysin mature peptides from the channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Appl. Sci.*, 2016, vol. 6, no. 9: 240. doi: 10.3390/app6090240
18. Caneiras C., Lito L., Melo-Cristino J., Duarte A. Community- and hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections in Portugal: virulence and antibiotic resistance. *Microorganisms*, 2019, vol. 7, no. 5: 138. doi: 10.3390/microorganisms7050138
19. Cavalcanti Y.V.N., Brelaz M.C.A., Lemoine Neves J.K.d.A., Ferraz J.C., Pereira V.R.A. Role of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. *Pulm. Med.*, 2012, vol. 2012: 745483. doi: 10.1155/2012/745483
20. Chalifour A., Jeannin P., Gauchat J.F., Blaecke A., Malissard M., N'Guyen T., Thieblemont N., Delneste Y. Direct bacterial protein PAMP recognition by human NK cells involves TLRs and triggers alpha-defensin production. *Blood*, 2004, vol. 104, no. 6, pp. 1778–1783. doi: 10.1182/blood-2003-08-2820
21. Chambers H.F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, vol. 7, no. 2, pp. 178–182. doi: 10.3201/eid0702.010204
22. Chen L., Yi L., Ren Y., Zhang J., Kinghorn A.D., Caligiuri M.A., Yu J. Enhancement of natural killer cell interferon-gamma production by the derivatives of the natural product phyllanthusmins via TLR-mediated NF-kb and STAT3 signaling pathways. *Blood*, 2015, vol. 126, no. 23, pp. 1031–1031. doi: 10.1182/blood.V126.23.1031.1031
23. 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. *Pseudomonas aeruginosa* eliminates natural killer cells via phagocytosis-induced apoptosis. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 8: e1000561. doi: 10.1371/journal.ppat.1000561
24. Cimpean M., Cooper M.A. Metabolic regulation of NK cell antiviral functions during cytomegalovirus infection. *J. Leuk. Biol.*, 2023, vol. 113, no. 5, pp. 525–534. doi: 10.1093/jleuko/qiad018
25. Comin F., Speziali E., Martins-Filho O.A., Caldas I.R., Moura V., Gazzinelli A., Correa-Oliveira R., Faria A.M.C. Ageing and Toll-like receptor expression by innate immune cells in chronic human schistosomiasis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 149, no. 2, pp. 274–284. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03403.x
26. Cong Y., Yang S., Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: a review of case updating and clinical features. *J. Adv. Res.*, 2020, vol. 21, pp. 169–176. doi: 10.1016/j.jare.2019.10.005
27. Coombs G.W., Daley D.A., Thin Lee Y., Pang S., Pearson J.C., Robinson J.O., Johnson P.D., Kotsanas D., Bell J.M., Turnidge J.D., Australian Group on Antimicrobial R. Australian Group on Antimicrobial Resistance Australian Enterococcal Sepsis Outcome Programme annual report, 2014. *Commun. Dis. Intell. Q Rep.*, 2016, vol. 40, no. 2, pp. E236–E243.
28. Cortez V.S., Fuchs A., Cella M., Gilfillan S., Colonna M. Cutting edge: salivary gland NK cells develop independently of Nfil3 in steady-state. *J. Immunol.*, 2014, vol. 192, no. 10, pp. 4487–4491. doi: 10.4049/jimmunol.1303469
29. Dadashi M., Hajikhani B., Darban-Sarokhalil D., van Belkum A., Goudarzi M. Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: a systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2020, vol. 20, pp. 238–247. doi: 10.1016/j.jgar.2019.07.032
30. Davin-Regli A., Lavigne J.P., Pages J.M. Enterobacter spp.: update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2019, vol. 32, no. 4: e00002-19. doi: 10.1128/CMR.00002-19
31. De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Phan M.-D., Steiner B., Zhang B., Zuegg J., El-deeb I.M., Li G., Keller N., Brouwer S., Harbison-Price N., Cork A.J., Bauer M.J., Alquethamy S.F., Beatson S.A., Roberts J.A., Paterson D.L., McEwan A.G., Blaskovich M.A.T., Schembri M.A., McDevitt C.A., von Itzstein M., Walker M.J., Ballard J.D. Rescuing tetracycline class antibiotics for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection. *mBio*, 2022, vol. 13, no. 1: e0351721. doi: 10.1128/mbio.03517-21
32. 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
33. Dons'koi B.V., Chernyshov V.P., Sirenko V.Y., Strelko G.V., Osypchuk D.V. Peripheral blood natural killer cells activation status determined by CD69 upregulation predicts implantation outcome in IVF. *Immunobiology*, 2014, vol. 219, no. 3, pp. 167–171. doi: 10.1016/j.imbio.2013.09.002
34. Ebbo M., Gérard L., Carpentier S., Vély F., Cypowyj S., Farnarier C., Vince N., Malphettes M., Fieschi C., Oksenhendler E., Schleinitz N., Vivier E. Low circulating natural killer cell counts are associated with severe disease in patients with common variable immunodeficiency. *EBioMedicine*, 2016, vol. 6, pp. 222–230. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.025
35. Eckert L.O., Moore D.E., Patton D.L., Agnew K.J., Eschenbach D.A. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2003, vol. 11, no. 1, pp. 11–17. doi: 10.1155/S1064744903000024
36. El Zowalaty M.E., Al Thani A.A., Webster T.J., El Zowalaty A.E., Schweizer H.P., Nasrallah G.K., Marei H.E., Ashour H.M. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiol.*, 2015, vol. 10, no. 10, pp. 1683–706. doi: 10.2217/fmb.15.48
37. Enright M.C., Robinson D.A., Randle G., Feil E.J., Grundmann H., Spratt B.G. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 11, pp. 7687–7692. doi: 10.1073/pnas.122108599

38. Eriksson M., Meadows S.K., Basu S., Mselle T.F., Wira C.R., Sentman C.L. TLRs mediate IFN-gamma production by human uterine NK cells in endometrium. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 10, pp. 6219–6224. doi: 10.4049/jimmunol.176.10.6219
39. Feasey N.A., Garner P., Hamer D.H., Dramowski A., van Ginneken N., Musicha P., Lester R. Prevalence and outcome of blood-stream infections due to third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020, vol. 75, no. 3, pp. 492–507. doi: 10.1093/jac/dkz464
40. Fu Q., Maniar A., Quevedo Diaz M., Chapoval A.I., Medvedev A.E. Activation of cytokine-producing and antitumor activities of natural killer cells and macrophages by engagement of Toll-like and NOD-like receptors. *Innate Immunity*, 2010, vol. 17, no. 4, pp. 375–387. doi: 10.1177/1753425910372000
41. Fukui A., Funamizu A., Fukuhara R., Shibahara H. Expression of natural cytotoxicity receptors and cytokine production on endometrial natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss or implantation failure, and the expression of natural cytotoxicity receptors on peripheral blood natural killer cells in pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2017, vol. 43, no. 11, pp. 1678–1686. doi: 10.1111/jog.13448
42. Gan L., Yan C., Cui J., Xue G., Fu H., Du B., Zhao H., Feng J., Feng Y., Fan Z., Mao P., Fu T., Xu Z., Du S., Liu S., Zhang R., Zhang Q., Li N., Cui X., Li X., Zhou Y., Huang L., Yuan J., Teo J.W.P. Genetic diversity and pathogenic features in *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients with pyogenic liver abscess and pneumonia. *Microbiol. Spectr.*, 2022, vol. 10, no. 2: e0264621. doi: 10.1128/spectrum.02646-21
43. Gao W., Howden B.P., Stinear T.P. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2018, vol. 41, pp. 76–82. doi: 10.1016/j.mib.2017.11.030
44. Garcia-Laorden M.I., Stroo I., Blok D.C., Florquin S., Medema J.P., de Vos A.F., van der Poll T. Granzymes A and B regulate the local inflammatory response during *Klebsiella pneumoniae* pneumonia. *J. Innate Immun.*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 258–268. doi: 10.1159/000443401
45. Girardin S.E., Tournebise R., Mavris M., Page A.L., Li X., Stark G.R., Bertin J., DiStefano P.S., Yaniv M., Sansonetti P.J., Philpott D.J. CARD4/Nod1 mediates NF- κ B and JNK activation by invasive *Shigella flexneri*. *EMBO Rep.*, 2001, vol. 2, no. 8, pp. 736–742. doi: 10.1093/embo-reports/kve155
46. Giuliani E., Parkin K.L., Lessey B.A., Young S.L., Fazleabas A.T. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2014, vol. 72, no. 3, pp. 262–269. doi: 10.1111/aji.12259
47. Goldenson B.H., Zhu H., Wang Y.M., Heragu N., Bernareggi D., Ruiz-Cisneros A., Bahena A., Ask E.H., Hoel H.J., Malmberg K.-J., Kaufman D.S. Umbilical cord blood and iPSC-derived natural killer cells demonstrate key differences in cytotoxic activity and KIR profiles. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, no. doi: 10.3389/fimmu.2020.561553
48. Gorrie C., Higgs C., Carter G., Stinear T.P., Howden B. Genomics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb. Genom.*, 2019, vol. 5, no. 7: e000283. doi: 10.1099/mgen.0.000283
49. Graham C.H., Lysiak J.J., McCrae K.R., Lala P.K. Localization of transforming growth factor-beta at the human fetal-maternal interface: role in trophoblast growth and differentiation. *Biol. Reprod.*, 1992, vol. 46, no. 4, pp. 561–572. doi: 10.1095/biolreprod46.4.561
50. Grebenkina P.V., Mikhailova V.A., Oshkolova A.A., Vershinina S.O., Dukhinova M.S., Bazhenov D.O., Selkov S.A., Sokolov D.I. Decidual natural killer cells and trophoblast cells: cellular, humoral and molecular mechanisms of interaction. *Medical Immunology (Russia)*, 2022, vol. 24, no. 6, pp. 1085–1108. doi: 10.15789/1563-0625-dnk-2540
51. Gros Lambert M., Py B. Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway. *J. Inflamm. Res.*, 2018, vol. 11, pp. 359–374. doi: 10.2147/jir.S141220
52. Guan Z., Liu Y., Liu C., Wang H., Feng J., Yang G. *Staphylococcus aureus* β -hemolysin up-regulates the expression of IFN- γ by human CD56bright NK cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, vol. 11: 658141. doi: 10.3389/fcimb.2021.658141
53. Halabian R., Jahangiri A., Sedighian H., Behzadi E., Fooladi A.A.I. *Staphylococcal enterotoxin B* as DNA vaccine against breast cancer in a murine model. *Int. Microbiol.*, 2023: pp. 1–11. doi: 10.1007/s10123-023-00348-y
54. Haller D., Clements J.D., Blum S., Bode C., Hammes W.P., Schiffrin E.J. Activation of human peripheral blood mononuclear cells by nonpathogenic bacteria in vitro: evidence of NK cells as primary targets. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, no. 2, pp. 752–759. doi: 10.1128/iai.68.2.752-759.2000
55. 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. Infect. Dis.*, 2019, vol. 38, no. 2, pp. 233–239. doi: 10.1007/s10096-018-3416-2
56. Hart O.M., Athie-Morales V., O'Connor G.M., Gardiner C.M. TLR7/8-mediated activation of human NK cells results in accessory cell-dependent IFN- γ production. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 3, pp. 1636–1642. doi: 10.4049/jimmunol.175.3.1636
57. Hayakawa Y., Screpanti V., Yagita H., Grandien A., Ljunggren H.-G., Smyth M.J., Chambers B.J. NK cell TRAIL eliminates immature dendritic cells in vivo and limits dendritic cell vaccination efficacy. *J. Immunol.*, 2004, vol. 172, no. 1, pp. 123–129. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.123
58. He S., Chu J., Wu L.-C., Mao H., Peng Y., Alvarez-Breckenridge C.A., Hughes T., Wei M., Zhang J., Yuan S., Sandhu S., Vasu S., Benson D.M., C. Hofmeister C., He X., Ghoshal K., Devine S.M., Caligiuri M.A., Yu J. MicroRNAs activate natural killer cells through Toll-like receptor signaling. *Blood*, 2013, vol. 121, no. 23, pp. 4663–4671. doi: 10.1182/blood-2012-07-441360
59. He T., Tang C., Xu S., Moyana T., Xiang J. Interferon gamma stimulates cellular maturation of dendritic cell line DC2.4 leading to induction of efficient cytotoxic T cell responses and antitumor immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 2007, vol. 4, no. 2, pp. 105–111.
60. Hoffmann S.C., Cohnen A., Ludwig T., Watzl C. 2B4 engagement mediates rapid LFA-1 and actin-dependent NK cell adhesion to tumor cells as measured by single cell force spectroscopy. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 5, pp. 2757–2764. doi: 10.4049/jimmunol.1002867
61. Hou F., Peng L., Jiang J., Chen T., Xu D., Huang Q., Ye C., Peng Y., Hu D.-L., Fang R. ATP facilitates *Staphylococcal enterotoxin O* induced neutrophil IL-1 β secretion via NLRP3 inflammasome dependent pathways. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 649235. doi: 10.3389/fimmu.2021.649235
62. Huang Y., Rana A.P., Wenzler E., Ozer E.A., Krapp F., Bulitta J.B., Hauser A.R., Bulman Z.P. Aminoglycoside-resistance gene signatures are predictive of aminoglycoside MICs for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2022, vol. 77, no. 2, pp. 356–363. doi: 10.1093/jac/dkab381

63. 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 *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect. Immun.*, 1999, vol. 67, no. 3, pp. 1213–1219. doi: 10.1128/iai.67.3.1213-1219.1999
64. Ivin M., Dumigan A., de Vasconcelos F.N., Ebner F., Borroni M., Kavirayani A., Przybyszewska K.N., Ingram R.J., Lienenklaus S., Kalinke U., Stoiber D., Bengoechea J.A., Kovarik P. Natural killer cell-intrinsic type I IFN signaling controls *Klebsiella pneumoniae* growth during lung infection. *PLoS Pathog.*, 2017, vol. 13, no. 11: e1006696. doi: 10.1371/journal.ppat.1006696
65. Jabbari Shiadeh S.M., Pormohammad A., Hashemi A., Lak P. Global prevalence of antibiotic resistance in blood-isolated *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*: a systematic review and meta-analysis. *Infect. Drug. Resist.*, 2019, vol. 12, pp. 2713–2725. doi: 10.2147/IDR.S206084
66. Jiang W., Li X., Wen M., Liu X., Wang K., Wang Q., Li Y., Zhou M., Liu M., Hu B., Zeng H. Increased percentage of PD-L1+ natural killer cells predicts poor prognosis in sepsis patients: a prospective observational cohort study. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1: 617. doi: 10.1186/s13054-020-03329-z
67. Jiao L., Gao X., Joyee A.G., Zhao L., Qiu H., Yang M., Fan Y., Wang S., Yang X. NK cells promote type 1 T cell immunity through modulating the function of dendritic cells during intracellular bacterial infection. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, no. 1, pp. 401–411. doi: 10.4049/jimmunol.1002519
68. Joji R., Al Rashed N., Saeed N., Bindaayna K. Detection of overexpression of efflux pump expression in fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 37–42. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_90_19
69. Kamoshida G., Akaji T., Takemoto N., Suzuki Y., Sato Y., Kai D., Hibino T., Yamaguchi D., Kikuchi-Ueda T., Nishida S., Unno Y., Tansho-Nagakawa S., Ubagai T., Miyoshi-Akiyama T., Oda M., Ono Y. Lipopolysaccharide-deficient *Acinetobacter baumannii* due to colistin resistance is killed by neutrophil-produced lysozyme. *Front. Microbiol.*, 2020, vol. 11, no. doi: 10.3389/fmicb.2020.00573
70. Kanter J., Gordon S.M., Mani S., Sokalska A., Park J.Y., Senapati S., Huh D.D., Mainigi M. Hormonal stimulation reduces numbers and impairs function of human uterine natural killer cells during implantation. *Hum Reprod.*, 2023, vol. 38, no. 6, pp. 1047–1059. doi: 10.1093/humrep/dead069
71. Khalifa S.M., Abd El-Aziz A.M., Hassan R., Abdelmegeed E.S. β -lactam resistance associated with β -lactamase production and porin alteration in clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no.5: e0251594. doi: 10.1371/journal.pone.0251594
72. 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 between *Enterococcus faecalis* encountered Dendritic and Natural Killer cells. *Microb. Pathog.*, 2020, vol. 140: 103944. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103944
73. Kaya E., Grassi L., Benedetti A., Maisetta G., Pileggi C., Di Luca M., Batoni G., Esin S. In vitro interaction of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with human peripheral blood mononuclear cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, vol. 10: 187. doi: 10.3389/fcimb.2020.00187
74. Khalili Y., Yekani M., Goli H.R., Memar M.Y. Characterization of carbapenem-resistant but cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Microbiol Immunol Hung.*, 2019, vol. 66, no. 4, pp. 529–540. doi: 10.1556/030.66.2019.036
75. Khanmohammadi S., Rezaei N. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy in lymphoma. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 37–47. doi: 10.1080/14712598.2022.2154601
76. Kim B., Wang Y.-C., Hespens 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 muropeptides to enhance host immunity and limit bacterial pathogenesis. *eLife*, 2019, vol. 8: e45343. doi: 10.7554/eLife.45343
77. Klimpel G.R., Niesel D.W., Klimpel K.D. Natural cytotoxic effector cell activity against *Shigella flexneri*-infected HeLa cells. *J. Immunol.*, 1986, vol. 136, no. 3, pp. 1081–1086.
78. Kopcow H.D., Allan D.S., Chen X., Rybalov B., Andzelm M.M., Ge B., Strominger J.L. Human decidual NK cells form immature activating synapses and are not cytotoxic. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 43, pp. 15563–15568.
79. Korenevsky A.V., Shcherbitskaia A.D., Berezkina M.E., Markova K.L., Alexandrova E.P., Balabas O.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. MALDI-TOF mass spectrometric protein profiling of microvesicles produced by the NK-92 natural killer cell line. *Medical Immunology (Russia)*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 633–646. doi: 10.15789/1563-0625-MMS-1976
80. Kuon R.J., Togawa R., Vomstein K., Weber M., Goeggel T., Strowitzki T., Markert U.R., Zimmermann S., Daniel V., Dalpke A.H., Toth B. Higher prevalence of colonization with *Gardnerella vaginalis* and gram-negative anaerobes in patients with recurrent miscarriage and elevated peripheral natural killer cells. *J. Reproduct. Immunol.*, 2017, vol. 120, pp. 15–19. doi: 10.1016/j.jri.2017.03.001
81. Kussmann M., Karer M., Obermueller M., Schmidt K., Barousch W., Moser D., Nehr M., Ramharter M., Poepl W., Makrathathis A., Winkler S., Thalhammer F., Burgmann H., Lagler H. Emergence of a dalbavancin induced glycopeptide/lipoglycopeptide non-susceptible *Staphylococcus aureus* during treatment of a cardiac device-related endocarditis. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2018, vol. 7, no. 1: 202. doi: 10.1038/s41426-018-0205-z
82. Lash G.E., Otun H.A., Innes B.A., Kirkley M., De Oliveira L., Searle R.F., Robson S.C., Bulmer J.N. Interferon-gamma inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels. *FASEB J.*, 2006, vol. 20, no. 14, pp. 2512–2518. doi: 10.1096/fj.06-6616com
83. Leavis H.L., Bonten M.J., Willems R.J. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2006, vol. 9, no. 5, pp. 454–460. doi: 10.1016/j.mib.2006.07.001
84. Lee B.C., Kim M.S., Pae M., Yamamoto Y., Eberlé D., Shimada T., Kamei N., Park H.S., Sasorith S., Woo J.R., You J., Mosher W., Brady H.J., Shoelson S.E., Lee J. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity. *Cell Metabolism*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 685–698. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.002
85. Lee V.T., Feehan D.D., Jamil K., Polyak M.J., Ogbomo H., Hasell M., Li S.S., Xiang R.F., Parkins M., Trapani J.A., Harrison J.J., Mody C.H. Natural killer cells kill extracellular *Pseudomonas aeruginosa* using contact-dependent release of granzymes B and H. *PLoS Pathog.*, 2022, vol. 18, no. 2: e1010325. doi: 10.1371/journal.ppat.1010325

86. Li P., Sheng Q., Huang L.C., Turner J.H. Epithelial innate immune response to *Pseudomonas aeruginosa*-derived flagellin in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.*, 2023. doi: 10.1002/alr.23164
87. Librach C.L., Feigenbaum S.L., Bass K.E., Cui T.Y., Verastas N., Sadovsky Y., Quigley J.P., French D.L., Fisher S.J. Interleukin-1 beta regulates human cytotrophoblast metalloproteinase activity and invasion in vitro. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, no. 25, pp. 17125–17131.
88. Liesenborghs L., Meyers S., Lox M., Criel M., Claes J., Peetermans M., Trenson S., Vande Velde G., Vanden Berghe P., Baatsen P., Missiakas D., Schneewind O., Peetermans W.E., Hoylaerts M.F., Vanassche T., Verhamme P. *Staphylococcus aureus* endocarditis: distinct mechanisms of bacterial adhesion to damaged and inflamed heart valves. *Eur. Heart J.*, 2019, vol. 40, no. 39, pp. 3248–3259. doi: 10.1093/eurheartj/ehz175
89. Liu F.-T., Yang S., Yang Z., Zhou P., Peng T., Yin J., Ye Z., Shan H., Yu Y., Li R., Auchtung J.M. An altered microbiota in the lower and upper female reproductive tract of women with recurrent spontaneous abortion. *Microbiol. Spectr.*, 2022, vol. 10, no. 3: e0046222. doi: 10.1128/spectrum.00462-22
90. Liu Z.-Y., Yang H.-L., Wei C.-Y., Cai G.-H., Ye J.-D., Zhang C.-X., Sun Y.-Z. Commensal *Bacillus siamensis* LF4 induces antimicrobial peptides expression via TLRs and NLRs signaling pathways in intestinal epithelial cells of *Lateolabrax maculatus*. *Fish Shellfish Immunol.*, 2023, vol. 134: 108634. doi: 10.1016/j.fsi.2023.108634
91. Lotzová E., Herberman R. Immunobiology of natural killer cells. Boca Raton, 2019. doi: 10.1201/9780429288364
92. Louis E., Galloway-Peña J., Roh J.H., Latorre M., Qin X., Murray B.E. Genomic and SNP analyses demonstrate a distant separation of the hospital and community-associated clades of *Enterococcus faecium*. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 1: e30187. doi: 10.1371/journal.pone.0030187
93. Lowy F.D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, no. 9, pp. 1265–1273. doi: 10.1172/JCI18535
94. Luger T.A., Krutmann J., Kirnbauer R., Urbanski A., Schwarz T., Klappacher G., Kock A., Micksche M., Malejczyk J., Schauer E., et al. IFN- β 2/IL-6 augments the activity of human natural killer cells. *J. Immunol.*, 1989, vol. 143, no. 4, pp. 1206–1209.
95. Mace E.M., Dongre P., Hsu H.T., Sinha P., James A.M., Mann S.S., Forbes L.R., Watkin L.B., Orange J.S. Cell biological steps and checkpoints in accessing NK cell cytotoxicity. *Immunol. Cell. Biol.*, 2014, vol. 92, no. 3, pp. 245–255. doi: 10.1038/icb.2013.96
96. Mammina C., Bonura C., di Carlo P., Calà C., Aleo A., Monastero R., Palma D.M. Daptomycin non-susceptible, vancomycin intermediate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from a chronic leg ulcer, Italy. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 42, no. 11–12, pp. 955–957. doi: 10.3109/00365548.2010.524662
97. Manaster I., Mizrahi S., Goldman-Wohl D., Sela H.Y., Stern-Ginossar N., Lankry D., Gruda R., Hurwitz A., Bdoiah Y., Haimov-Kochman R., Yagel S., Mandelboim O. Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J. Immunol.*, 2008, vol. 181, no. 3, pp. 1869–1876. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.1869
98. Markovska R., Stoeva T., Dimitrova D., Boyanova L., Stankova P., Mihova K., Mitov I. Quinolone resistance mechanisms among third-generation cephalosporin resistant isolates of *Enterobacter* spp. in a Bulgarian university hospital. *Infect. Drug Resist.*, 2019, vol. 12, pp. 1445–1455. doi: 10.2147/idr.S204199
99. Mateos M., Hernández-García M., del Campo R., Martínez-García L., Gijón D., Morosini M.I., Ruiz-Garbajosa P., Cantón R. Emergence and persistence over time of carbapenemase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish University Hospital in Madrid, Spain (2005–2018). *Microb. Drug Resist.*, 2021, vol. 27, no. 7, pp. 895–903. doi: 10.1089/mdr.2020.0265
100. Matheeußen V., Xavier B.B., Mermans I., De Weerd A., Lammens C., Goossens H., Jansens H., Malhotra-Kumar S. Emergence of colistin resistance during treatment of recurrent pneumonia caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, vol. 94, no. 4, pp. 407–409. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.014
101. McConnell M.J., Actis L., Pachon J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2013, vol. 37, no. 2, pp. 130–155. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x
102. Meunier E., Broz P. Evolutionary convergence and divergence in NLR function and structure. *Trends Immunol.*, 2017, vol. 38, no. 10, pp. 744–757. doi: 10.1016/j.it.2017.04.005
103. Michałkiewicz J., Stachowski J., Barth C., Patzer J., Dzierżanowska D., Madaliński K. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A on IFN- γ synthesis: expression of costimulatory molecules on monocytes and activity of NK cells. *Immunol. Lett.*, 1999, vol. 69, no. 3, pp. 359–366. doi: 10.1016/s0165-2478(99)00121-2
104. Mikhailova V., Grebenkina P., Khokhlova E., Davydova A., Salloum Z., Tyshchuk E., Zagainova V., Markova K., Kogan I., Selkov S., Sokolov D. Pro- and anti-inflammatory cytokines in the context of NK cell-trophoblast interactions. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 4: 2387. doi: 10.3390/ijms23042387
105. Mikhailova V., Khokhlova E., Grebenkina P., Salloum Z., Nikolaenkova I., Markova K., Davidova A., Selkov S., Sokolov D. NK-92 cells change their phenotype and function when cocultured with IL-15, IL-18 and trophoblast cells. *Immunobiology*, 2021, vol. 226, no. 5: 152125. doi: 10.1016/j.imbio.2021.152125
106. Mirandola P., Ponti C., Gobbi G., Sponzilli I., Vaccarezza M., Cocco L., Zauli G., Secchiero P., Manzoli F.A., Vitale M. Activated human NK and CD8+ T cells express both TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and TRAIL receptors but are resistant to TRAIL-mediated cytotoxicity. *Blood*, 2004, vol. 104, no. 8, pp. 2418–2424. doi: 10.1182/blood-2004-04-1294
107. Mohd Sazly Lim S., Zainal Abidin A., Liew S.M., Roberts J.A., Sime F.B. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2019, vol. 79, no. 6, pp. 593–600. doi: 10.1016/j.jinf.2019.09.012
108. Molgora M., Cortez V.S., Colonna M. Killing the invaders: NK cell impact in tumors and anti-tumor therapy. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 4. doi: 10.3390/cancers13040595
109. Montaldo E., Del Zotto G., Della Chiesa M., Mingari M.C., Moretta A., De Maria A., Moretta L. Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A*, 2013, vol. 83, no. 8, pp. 702–713. doi: 10.1002/cyto.a.22302
110. Mourenza A., Gil J.A., Mateos L.M., Letek M. Novel treatments and preventative strategies against food-poisoning caused by *Staphylococcal* species. *Pathogens*, 2021, vol. 10, no. 2: 91. doi: 10.3390/pathogens10020091

111. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tawre M.S., Pardesi K.R. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 10: 539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539
112. Naveed M., Jabeen K., Naz R., Mughal M.S., Rabaan A.A., Bakhrebah M.A., Alhoshani F.M., Aljeldah M., Shammari B.R.A., Alissa M., Sabour A.A., Alaeq R.A., Alshiekheid M.A., Garout M., Almogbel M.S., Halwani M.A., Turkistani S.A., Ahmed N. Regulation of host immune response against *Enterobacter cloacae* proteins via computational mRNA vaccine design through transcriptional modification. *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 8: 1621. doi: 10.3390/microorganisms10081621
113. Nelson D.B., Hanlon A.L., Wu G., Liu C., Fredricks D.N. First trimester levels of BV-associated bacteria and risk of miscarriage among women early in pregnancy. *Matern. Child Health J.*, 2015, vol. 19, no. 12, pp. 2682–2687. doi: 10.1007/s10995-015-1790-2
114. Opoku-Temeng C., Kobayashi S.D., DeLeo F.R. Klebsiella pneumoniae capsule polysaccharide as a target for therapeutics and vaccines. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2019, vol. 17, pp. 1360–1366. doi: 10.1016/j.csbj.2019.09.011
115. Orfali R.L., Yoshikawa F.S.Y., Oliveira L.M.D.S., Pereira N.Z., de Lima J.F., Ramos Y.Á.L., Duarte A.J.D.S., Sato M.N., Aoki V. Staphylococcal enterotoxins modulate the effector CD4⁺ T cell response by reshaping the gene expression profile in adults with atopic dermatitis. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1: 13082. doi: 10.1038/s41598-019-49421-5
116. Otun H.A., Lash G.E., Innes B.A., Bulmer J.N., Naruse K., Hannon T., Searle R.F., Robson S.C. Effect of tumour necrosis factor- α in combination with interferon- γ on first trimester extravillous trophoblast invasion. *J. Reproduct. Immunol.*, 2011, vol. 88, no. 1, pp. 1–11. doi: 10.1016/j.jri.2010.10.003
117. Parodi M., Favoreel H., Candiano G., Gaggero S., Sivori S., Mingari M.C., Moretta L., Vitale M., Cantoni C. NKp44–NKp44 ligand interactions in the regulation of natural killer cells and other innate lymphoid cells in humans. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 719. doi: 10.3389/fimmu.2019.00719
118. Paul S., Lal G. the molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8: 1124. doi: 10.3389/fimmu.2017.01124
119. Pechere J.C., Kohler T. Patterns and modes of beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, vol. 5, suppl. 1, pp. S15–S18. doi: 10.1111/j.1469-0691.1999.tb00719.x
120. Pedersen B.K., Kharazmi A. Inhibition of human natural killer cell activity by *Pseudomonas aeruginosa* alkaline protease and elastase. *Infect. Immun.*, 1987, vol. 55, no. 4, pp. 986–989. doi: 10.1128/iai.55.4.986-989.1987
121. Peng H., Wisse E., Tian Z. Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 2015, vol. 13, no. 3, pp. 328–336. doi: 10.1038/cmi.2015.96
122. Peri F., Piazza M., Calabrese V., Damore G., Cighetti R. Exploring the LPS/TLR4 signal pathway with small molecules. *Biochem. Soc. Trans.*, 2010, vol. 38, no. 5, pp. 1390–1395. doi: 10.1042/bst0381390
123. Pfaller M.A., Cormican M., Flamm R.K., Mendes R.E., Jones R.N. Temporal and geographic variation in antimicrobial susceptibility and resistance patterns of Enterococci: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–2016. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, vol. 6, suppl. 1, pp. S54–S62. doi: 10.1093/ofid/ofy344
124. Prince A., Lacey K.A., Mulcahy M.E., Towell A.M., Geoghegan J.A., McLoughlin R.M. Clumping factor B is an important virulence factor during *Staphylococcus aureus* skin infection and a promising vaccine target. *PLoS Pathog.*, 2019, vol. 15, no. 4: e1007713. doi: 10.1371/journal.ppat.1007713
125. Prutsch N., Fock V., Haslinger P., Haider S., Fiala C., Pollheimer J., Knofler M. The role of interleukin-1 β in human trophoblast motility. *Placenta*, 2012, vol. 33, no. 9, pp. 696–703. doi: 10.1016/j.placenta.2012.05.008
126. Quatrini L., Della Chiesa M., Sivori S., Mingari M.C., Pende D., Moretta L. Human NK cells, their receptors and function. *Eur. J. Immunol.*, 2021, vol. 51, no. 7, pp. 1566–1579. doi: 10.1002/eji.202049028
127. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 197, no. 8, pp. 1079–1081. doi: 10.1086/533452
128. Roussev R.G., Dons'koi B.V., Stamatkin C., Ramu S., Chernyshov V.P., Coulam C.B., Barnea E.R. Preimplantation factor inhibits circulating natural killer cell cytotoxicity and reduces CD69 expression: implications for recurrent pregnancy loss therapy. *Reprod. Biomed. Online*, 2013, vol. 26, no. 1, pp. 79–87. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.09.017
129. Salim F., Gunawan H., Suwarsa O., Sutedja E. Increased expression of Toll-Like Receptor (TLR) 2 and TLR6 on peripheral blood monocytes by induction of Staphylococcal enterotoxin B during exacerbation of atopic dermatitis patients. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2023, vol. 16, pp. 301–307. doi: 10.2147/ccid.S401815
130. Salmanov A.G., Ishchak O.M., Shostak Y.M., Kozachenko V.V., Rud V.O., Golyanovskiy O.V., Shkorbotun V.O. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiadomo ci Lekarskie*, 2021, vol. 74, no. 6, pp. 1355–1359. doi: 10.36740/WLek202106113
131. Schlievert P.M., Davis C.C. Device-associated menstrual toxic shock syndrome. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2020, vol. 33, no. 3: e00032-19. doi: 10.1128/cmr.00032-19
132. Schönián G., Fernández-Figueroa E.A., Imaz-Rosshandler I., Castillo-Fernández J.E., Miranda-Ortíz H., Fernández-López J.C., Becker I., Rangel-Escareño C. Down-regulation of TLR and JAK/STAT pathway genes is associated with diffuse cutaneous leishmaniasis: a gene expression analysis in NK cells from patients infected with *Leishmania mexicana*. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2016, vol. 10, no. 3: e0004570. doi: 10.1371/journal.pntd.0004570
133. Screpanti V., Wallin R.P.A., Grandien A., Ljunggren H.-G. Impact of FASL-induced apoptosis in the elimination of tumor cells by NK cells. *Mol. Immunol.*, 2005, vol. 42, no. 4, pp. 495–499. doi: 10.1016/j.molimm.2004.07.033
134. Shekhar S., Peng Y., Gao X., Joyee A.G., Wang S., Bai H., Zhao L., Yang J., Yang X. NK cells modulate the lung dendritic cell-mediated Th1/Th17 immunity during intracellular bacterial infection. *Eur. J. Immunol.*, 2015, vol. 45, no. 10, pp. 2810–2820. doi: 10.1002/eji.201445390
135. Singh S., Almuhan Y., Alshahrani M.Y., Lowman D.W., Rice P.J., Gell C., Ma Z., Graves B., Jackson D., Lee K., Juarez R., Koranteng J., Muntaka S., Daniel A.M., da Silva A.C., Hussain F., Yilmaz G., Mastrotto F., Irie Y., Williams P., Williams D.L., Cámara M., Martínez-Pomares L. Carbohydrates from *Pseudomonas aeruginosa* biofilms interact with immune C-type lectins and interfere with their receptor function. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, vol. 7, no. 1: 87. doi: 10.1038/s41522-021-00257-w

136. Sivori S., Vacca P., Del Zotto G., Munari E., Mingari M.C., Moretta L. Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cell. Mol. Immunol.*, 2019, vol. 16, no. 5, pp. 430–441. doi: 10.1038/s41423-019-0206-4
137. Slater C.L., Winogrodzki J., Fraile-Ribot P.A., Oliver A., Khajehpour M., Mark B.L. Adding insult to injury: mechanistic basis for how AmpC mutations allow *Pseudomonas aeruginosa* to accelerate cephalosporin hydrolysis and evade avibactam. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 9: e00894-20. doi: 10.1128/aac.00894-20
138. Small C.L., McCormick S., Gill N., Kugathasan K., Santosuosso M., Donaldson N., Heinrichs D.E., Ashkar A., Xing Z. NK cells play a critical protective role in host defense against acute extracellular *Staphylococcus aureus* bacterial infection in the lung. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 8, pp. 5558–5568. doi: 10.4049/jimmunol.180.8.5558
139. Smoke S.M., Brophy A., Reveron S., Iovleva A., Kline E.G., Marano M., Miller L.P., Shields R.K. Evolution and transmission of Cefiderocol-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in the burn intensive care unit. *Clin. Infect. Dis.*, 2023, vol. 76, no. 3, pp. e1261–e1265. doi: 10.1093/cid/ciac647
140. Sparo M., Delpech G., Batistelli S., Basualdo J.Á. Immunomodulatory properties of cell wall extract from *Enterococcus faecalis* CECT7121. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 18, no. 5, pp. 551–555. doi: 10.1016/j.bjid.2014.05.005
141. Stewart A.G., Paterson D.L., Young B., Lye D.C., Davis J.S., Schneider K., Yilmaz M., Dinleyici R., Runnegar N., Henderson A., Archuleta S., Kalimuddin S., Forde B.M., Chatfield M.D., Bauer M.J., Lipman J., Harris-Brown T., Harris P.N.A., Chia P.Y., Cross G., Somani J., Yan G. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections caused by AmpC β -lactamase-producing *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., or *Serratia marcescens*: a pilot multicenter randomized controlled trial (MERINO-2). *Open Forum Infect. Dis.*, 2021, vol. 8, no. 8: ofab387. doi: 10.1093/ofid/ofab387
142. Strateva T., Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* — a phenomenon of bacterial resistance. *J. Med. Microbiol.*, 2009, vol. 58, pt 9, pp. 1133–1148. doi: 10.1099/jmm.0.009142-0
143. Sun J., Yang M., Ban Y., Gao W., Song B., Wang Y., Zhang Y., Shao Q., Kong B., Qu X. Tim-3 Is Upregulated in NK cells during early pregnancy and Inhibits NK cytotoxicity toward trophoblast in galectin-9 dependent pathway. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 1: e0147186. doi: 10.1371/journal.pone.0147186
144. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y., Ouellette M., Outterson K., Patel J., Cavalieri M., Cox E.M., Houchens C.R., Grayson M.L., Hansen P., Singh N., Theuretzbacher U., Magrini N., WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 3, pp. 318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
145. Tallant T., Deb A., Kar N., Lupica J., de Veer M.J., DiDonato J.A. Flagellin acting via TLR5 is the major activator of key signaling pathways leading to NF-kappa B and proinflammatory gene program activation in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol.*, 2004, vol. 4: 33. doi: 10.1186/1471-2180-4-33
146. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-producing enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2022, vol. 74, no. 12, pp. 2089–2114. doi: 10.1093/cid/ciab1013
147. Tan H.X., Yang S.L., Li M.Q., Wang H.Y. Autophagy suppression of trophoblast cells induces pregnancy loss by activating decidual NK cytotoxicity and inhibiting trophoblast invasion. *Cell. Commun. Signal.*, 2020, vol. 18, no. 1: 73. doi: 10.1186/s12964-020-00579-w
148. Tarazona R., Lopez-Sejas N., Guerrero B., Hassouneh F., Valhondo I., Pera A., Sanchez-Correa B., Pastor N., Duran E., Alonso C., Solana R. Current progress in NK cell biology and NK cell-based cancer immunotherapy. *Cancer. Immunol. Immunother.*, 2020, vol. 69, no. 5, pp. 879–899. doi: 10.1007/s00262-020-02532-9
149. Tsuchiya T., Nakao N., Yamamoto S., Hirai Y., Miyamoto K., Tsujibo H. NK1.1(+) cells regulate neutrophil migration in mice with *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Microbiol. Immunol.*, 2012, vol. 56, no. 2, pp. 107–116. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00402.x
150. Valore E.V., Park C.H., Quayle A.J., Wiles K.R., McCray P.B. Jr., Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J. Clin. Invest.*, 1998, vol. 101, no. 8, pp. 1633–1642. doi: 10.1172/JCI1861
151. Van Elssen C.H., Vanderlocht J., Frings P.W., Senden-Gijsbers B.L., Schnijderberg M.C., van Gelder M., Meek B., Libon C., Ferlazzo G., Germeraad W.T., Bos G.M. Klebsiella pneumoniae-triggered DC recruit human NK cells in a CCR5-dependent manner leading to increased CCL19-responsiveness and activation of NK cells. *Eur. J. Immunol.*, 2010, vol. 40, no. 11, pp. 3138–3149. doi: 10.1002/eji.201040496
152. Vankayalapati R., Garg A., Porgador A., Griffith D.E., Klucar P., Safi H., Girard W.M., Cosman D., Spies T., Barnes P.F. Role of NK cell-activating receptors and their ligands in the lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 7, pp. 4611–4617. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4611
153. Vankayalapati R., Wizel B., Weis S.E., Safi H., Lakey D.L., Mandelboim O., Samten B., Porgador A., Barnes P.F. The NKp46 receptor contributes to NK cell lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium. *J. Immunol.*, 2002, vol. 168, no. 7, pp. 3451–3457. doi: 10.4049/jimmunol.168.7.3451
154. Veneziani I., Alicata C., Pelosi A., Landolina N., Ricci B., D’Oria V., Fagotti A., Scambia G., Moretta L., Maggi E. Toll-like receptor 8 agonists improve NK-cell function primarily targeting CD56(bright)CD16(–) subset. *J. Immunother. Cancer*, 2022, vol. 10, no. 1: e003385. doi: 10.1136/jitc-2021-003385
155. Victor A.R., Weigel C., Scoville S.D., Chan W.K., Chatman K., Nemer M.M., Mao C., Young K.A., Zhang J., Yu J., Freud A.G., Oakes C.C., Caligiuri M.A. Epigenetic and Posttranscriptional Regulation of CD16 Expression during Human NK Cell Development. *J. Immunol.*, 2018, vol. 200, no. 2, pp. 565–572. doi: 10.4049/jimmunol.1701128
156. Viel S., Marcais A., Guimaraes F.S., Loftus R., Rabilloud J., Grau M., Degouve S., Djebali S., Sanlaville A., Charrier E., Bienvenu J., Marie J.C., Caux C., Marvel J., Town L., Huntington N.D., Bartholin L., Finlay D., Smyth M.J., Walzer T. TGF-beta inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. *Sci. Signal.*, 2016, vol. 9, no. 415: 19. doi: 10.1126/scisignal.aad1884

157. Wang R., Jaw J.J., Stutzman N.C., Zou Z., Sun P.D. Natural killer cell-produced IFN-gamma and TNF-alpha induce target cell cytolysis through up-regulation of ICAM-1. *J. Leukoc. Biol.*, 2012, vol. 91, no. 2, pp. 299–309. doi: 10.1189/jlb.0611308
158. Wesselkamper S.C., Eppert B.L., Motz G.T., Lau G.W., Hassett D.J., Borchers M.T. NKG2D is critical for NK cell activation in host defense against *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection. *J. Immunol.*, 2008, vol. 181, no. 8, pp. 5481–5489. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5481
159. Wolf N.K., Kissiov D.U., Raulet D.H. Roles of natural killer cells in immunity to cancer, and applications to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2022, vol. 23, no. 2, pp. 90–105. doi: 10.1038/s41577-022-00732-1
160. Wu G., Zhu Q., Zeng J., Gu X., Miao Y., Xu W., Lv T., Song Y. Extracellular mitochondrial DNA promote NLRP3 inflammatory activation and induce acute lung injury through TLR9 and NF-κB. *J. Thorac. Dis.*, 2019, vol. 11, no. 11, pp. 4816–4828. doi: 10.21037/jtd.2019.10.26
161. Wu W., Wei L., Feng Y., Xie Y., Zong Z. Precise Species Identification by Whole-Genome Sequencing of *Enterobacter* Bloodstream Infection, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 161–169. doi: 10.3201/eid2701.190154
162. Wu X., Jin L.P., Yuan M.M., Zhu Y., Wang M.Y., Li D.J. Human first-trimester trophoblast cells recruit CD56^{bright}CD16⁻ NK cells into decidua by way of expressing and secreting of CXCL12/stromal cell-derived factor 1. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 1, pp. 61–68. doi: 10.4049/jimmunol.175.1.61
163. Xie X., Ma L., Zhou Y., Shen W., Xu D., Dou J., Shen B., Zhou C. Polysaccharide enhanced NK cell cytotoxicity against pancreatic cancer via TLR4/MAPKs/NF-κB pathway in vitro/vivo. *Carbohydr. Polym.*, 2019, vol. 225: 115223. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115223
164. Xu X., Weiss I.D., Zhang H.H., Singh S.P., Wynn T.A., Wilson M.S., Farber J.M. Conventional NK cells can produce IL-22 and promote host defense in *Klebsiella pneumoniae* pneumonia. *J. Immunol.*, 2014, vol. 192, no. 4, pp. 1778–1786.
165. Yang X., Yang Y., Yuan Y., Liu L., Meng T. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: a systematic review. *Biomed. Res. Int.*, 2020, vol. 2020: 4808072. doi: 10.1155/2020/4808072
166. Yang Y., Yin C., Pandey A., Abbott D., Sasseti C., Kelliher M.A. NOD2 pathway activation by MDP or *Mycobacterium tuberculosis* infection involves the stable polyubiquitination of Rip2. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, no. 50, pp. 36223–36229. doi: 10.1074/jbc.M703079200
167. Yu J., Caligiuri M.A. Viral- and tumor-reactive natural killer cells. *Semin. Immunol.*, 2023, vol. 67: 101749. doi: 10.1016/j.smim.2023.101749
168. Yu J., Wei M., Becknell B., Trotta R., Liu S., Boyd Z., Jaung M.S., Blaser B.W., Sun J., Benson D.M., Mao H., Yokohama A., Bhatt D., Shen L., Davuluri R., Weinstein M., Marcucci G., Caligiuri M.A. Pro- and antiinflammatory cytokine signaling: reciprocal antagonism regulates interferon-gamma production by human natural killer cells. *Immunity*, 2006, vol. 24, no. 5, pp. 575–590. doi: 10.1016/j.immuni.2006.03.016
169. Zaghi E., Calvi M., Marcenaro E., Mavilio D., Di Vito C. Targeting NKG2A to elucidate natural killer cell ontogenesis and to develop novel immune-therapeutic strategies in cancer therapy. *J. Leukoc. Biol.*, 2019, vol. 105, no. 6, pp. 1243–1251. doi: 10.1002/jlb.Mr0718-300r
170. Zhang Y., Huang C., Lian R., Xu J., Fu Y., Zeng Y., Tu W. The low cytotoxic activity of peripheral blood NK cells may relate to unexplained recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2021, vol. 85, no. 6: e13388. doi: 10.1111/aji.13388
171. Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M., Hu Y., Sa S.M., Gong Q., Abbas A.R., Modrusan Z., Ghilardi N., de Sauvage F.J., Ouyang W. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat. Med.*, 2008, vol. 14, no. 3, pp. 282–289. doi: 10.1038/nm1720
172. Zou M.Z., Liu W.L., Gao F., Bai X.F., Chen H.S., Zeng X., Zhang X.Z. Artificial natural killer cells for specific tumor inhibition and renege macrophage re-education. *Adv. Mater.*, 2019, vol. 31, no. 43: e1904495. doi: 10.1002/adma.201904495

Авторы:

Гребенкина П.В., младший научный сотрудник ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; аспирант ФБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Сельков С.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;
Краева Л.А., д.м.н., зав. лабораторией медицинской бактериологии ФБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры микробиологии ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
Соколов Д.И., д.б.н., доцент, зав. лабораторией межклеточных взаимодействий ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Поступила в редакцию 19.07.2023
 Принята к печати 28.08.2023

Authors:

Grebenkina P.V., Junior Researcher, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation; PhD Student, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Selkov S.A., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunology and Intercellular Interactions, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation;
Kraeva L.A., DSc (Medicine), Head of the Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation;
Sokolov D.I., DSc (Biology), Associate Professor, Head of Laboratory of Intercellular Interactions, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Received 19.07.2023
 Accepted 28.08.2023