

**СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НК-КЛЕТОК КАК АГЕНТОВ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Гребенкина П. В. ^{1, 2},

Юхина В. А. ²,

Гулина А. М. ²,

Сельков С. А. ²,

Краева Л. А. ¹,

Соколов Д. И. ^{1, 2}

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

² Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский Институт Акушерства, гинекологии и репродуктологии им.Д.О.Отта»;

**MODERN WAYS TO OVERCOME ANTIBIOTIC RESISTANCE AND
PROSPECTS FOR THE USE OF NK CELLS AS AGENTS OF
ANTIBACTERIAL THERAPY**

Grebenkina P. V. ^{a, b},

Yukhina V. A. ^b,

Gulina A. M. ^b,

Selkov S. A. ^b,

Kraeva L. A. ^a,

Sokolov D. I. ^{a, b}

^a Saint-Petersburg Pasteur Institute;

^b Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott;

Резюме

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* – являются представителями группы ESKAPE, характеризующейся наибольшей устойчивостью к антибиотикам. В связи с широким распространением патогенов и их опасностью для системы здравоохранения актуальным остается поиск новых путей терапии бактериальных инфекций.

Антибиотики впервые были получены в начале двадцатого века, однако их повсеместно распространение началось в годы Второй Мировой Войны. На сегодняшний день спектр антибактериальных препаратов широк, но несмотря на это проблема устойчивости бактерий к ним стоит остро.

Актуальной задачей современной науки считается поиск преодоления резистентности бактерий к антибактериальным препаратам. Поскольку поиск новых классов веществ является долгим и дорогостоящим процессом, Применяют комбинированные схемы приема препаратов, модифицируют способы доставки антибиотиков к очагу инфекции в организме, изменяют строение молекул действующего вещества, используют адъюванты.

НК-клетки традиционно рассматриваются как часть противоопухолевого или противовирусного иммунитета. Однако в связи с появлением данных, свидетельствующих о наличии в них антибактериальных белков и способности проявлять цитотоксичность против клеток, зараженных внутриклеточными прокариотическими организмами, на сегодняшний день их можно рассматривать, как компонент антибактериального иммунитета.

Клетки линии NK-92 воспроизводят характеристики NK-клеток, обладают сходными свойствами. Кроме того, активно изучается возможность их применения в качестве компонента противоопухолевой терапии, проводятся клинические испытания, находящиеся на разных этапах. В совокупности с антибактериальными свойствами NK-клеток и вышеописанными фактами становится возможным применения клеток линии NK-92 как адъюванта при антимикробной терапии инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактерий.

В обзоре представлены данные о возможности использования клеточной линии NK-92 и продуцируемых ими микровезикул (МВ) для борьбы с устойчивыми к антибиотикам бактерий группы ESKAPE. В настоящее время исследований в этой области недостаточно, однако изложенные в обзоре данные об NK-клетках позволяют предложить клеточную линию, воспроизводящую их характеристики и продуцируемые ими МВ, в качестве перспективного адъюванта антибактериальной терапии.

Ключевые слова: НК-клетки, антибиотики, ESKAPE, микровезикулы, бактерии, устойчивость.

Abstract

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter spp.* represent ESKAPE group, which is characterized by the greatest resistance to antibiotics. Due to the wide spread of pathogens and their danger to the health care system, the search for new ways to treat bacterial infections remains relevant.

Antibiotics were first obtained in the early twentieth century, but their widespread use began during the Second World War. To date, the range of antibacterial drugs is wide, but despite this, the problem of bacterial resistance to them is acute.

An urgent task of modern science is considered to be the search for overcoming the resistance of bacteria to antibacterial drugs. Since the search for new classes of substances is a long and expensive process, combined drug regimens are used, methods of delivering antibiotics to the source of infection in the body are modified, the structure of the active substance molecules is changed, and adjuvants are used.

NK cells are traditionally considered as part of antitumor or antiviral immunity. However, due to the appearance of data indicating the presence of antibacterial proteins in them and the ability to exhibit cytotoxicity against cells infected with intracellular prokaryotic organisms, today they can be considered as a component of antibacterial immunity.

NK-92 cells reproduce the characteristics of NK cells and have similar properties. In addition, the possibility of their use as a component of antitumor therapy is being actively studied, and clinical trials are being conducted at different stages. In combination with the antibacterial properties of NK cells and the facts described above, it becomes possible to use NK-92 cells as an adjuvant in the antimicrobial therapy of infections caused by antibiotic-resistant bacteria.

The review presents data on the possibility of using the NK-92 cell line and the microvesicles produced by them to combat antibiotic-resistant bacteria of ESKAPE group. Currently, there is not enough research in this area, but data on NK cells presented in the review allow us to propose a cell line reproducing their characteristics and the MV produced by them as a promising adjuvant of antibacterial therapy.

Keywords: NK cells, antibiotics, ESKAPE, microvesicles, bacteria, resistance.

1 Введение

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* – являются представителями группы ESKAPE, характеризующейся наибольшей устойчивостью к антибиотикам. Активное развитие механизмов резистентности у этих бактерий представляет наибольшую угрозу для здоровья человека и для борьбы с которыми срочно требуется создание новых препаратов [12].

Бактерии группы ESKAPE являются основными возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) и других инфекционных процессов различной локализации [4].

Центры по контролю и профилактике заболеваний США предоставили данные о росте числа инфекций, вызванных резистентными штаммами *S. aureus*, *E. faecium*, *P. aeruginosa* на рубеже 20-21 веков [69].

Антибиотики

В 1929 году Александр Флеминг описал получение и эффект препарата, названного «пенициллин». Вещество, полученное от пеницилловых грибов, подавляло рост бактерий даже в малой концентрации, в отличие от известных на тот момент антисептических веществ [36]. Однако применение в медицине препарат получил только в 1940-ые годы: в 1943 году впервые описано применение пенициллина для лечения легочных инфекций [13].

Антибиотики – вещества, синтезированные микроорганизмами, способные ингибировать рост или разрушать бактерии и другие микроорганизмы [96]. Позже появились синтетические и полусинтетические препараты, в связи с чем понятие антибиотик было расширено. В настоящий момент к антибиотикам относят следующие группы антимикробных препаратов: β -лактамы, макролиды, линкозамиды, тетрациклины, хинолоны и фторхинолоны, аминогликозиды, сульфаниламиды, гликопептиды и липопептиды, оксазолидиноны.

В работе Флеминга описан первый β -лактамный антибиотик – пенициллин. Кроме пенициллина и его производных, к этой группе относятся цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы [66]. Отличительной особенностью веществ этой группы является наличие β -лактамного кольца.

Основной принцип действия β -лактамных антибиотиков заключается в ингибировании синтеза клеточной стенки бактерии. Препарат взаимодействует с одним из пенициллин-связывающих белков (PBP – от англ. penicillin binding protein), которые являются катализаторами образования пептидогликана клеточной стенки, препятствуя дальнейшему ее синтезу [98].

Макролиды – класс антибиотиков, первый представитель, пикрамицин, которых был выделен в 1950 году из продуктов метаболизма почвенного

актиномицета [18]. Вещества этой группы объединяет наличие в молекуле макроциклического лактонового кольца [27]. В настоящее время существует широкий спектр макролидов: эритромицин и его производные кларитромицин, диритромицин, рокситромицин, флуритромицин, и азитромицин, а также миокамицин и рокитамицин. В последние годы в связи с растущим числом случаев антибиотикорезистентности были разработаны препараты третьего поколения – кетолиды [27].

Принцип действия антибактериальных препаратов данного класса заключается в ингибировании синтеза белка бактериями, в основном грамположительных. Макролиды связываются с функциональным центром субъединицы рибосомы – выходным туннелем полипептида (NEPT – от англ. nascent peptide exit tunnel) [93]. NEPT – канал, по которому полипептидные цепи перемещаются к внешней части субъединицы [63]. Раньше считалось, что действие макролидов неспецифично и ограничено закупориванием канала, однако в последние годы было установлено, что после обработки бактериальной клетки макролидами, NEPT остается достаточным для продвижения полипептида [91], а значит действие препаратов этой группы несколько сложнее. Кроме того, установлено, что после обработки макролидами бактериальная клетка все еще остается способна синтезировать белок, но в значительно меньшем количестве [52]. Полагают, что макролиды ингибируют синтез группы белков, которые содержат особые паттерны – МАМ (от англ. macrolide arrest motifs) [93].

Линкозамиды впервые были выделены из почвенного образца, содержащего *Streptomyces lincolnensis*, однако наибольшее распространение в клинической практике получил клиндамицин – производное первого представителя группы линкомицина [84]. Структура антибиотиков представлена непротеиногенной аминокислотой – пропилгидриновая кислота, которая связана с углеводом [48].

Данная группа антибиотиков действует на биосинтез белков в бактериальной клетке [39]. Связываясь с 50S субъединицами рибосом, углеводный фрагмент линкозамидов блокирует взаимодействие с тРНК [64]. Первыми представителями тетрациклиновых антибиотиков стали открытые в середине XX века ауреомицин и тетрациклин, а также тетрациклин [70], позже появились полусинтетические вещества – метациклин, доксициклин, и другие. Препараты объединены в эту группу по наличию четырех углеводородных колец в структуре молекулы, поскольку первые представители имели сходное строение [85]. Принцип действия тетрациклинов также связан с ингибированием синтеза белка прокариотами. Однако в отличие от макролидов, при действии тетрациклинов блокируется образование полипептида благодаря предотвращению связывания рибосомы с переносящей аминокислоты аминоацил-тРНК [40].

82 Хинолоны – группа антибиотиков, представители которой имеют
83 бициклическую структуру молекулы, сходную с хинолоном. В 1960-ые годы
84 стало известно об антибактериальных свойствах этих веществ, получаемых
85 при синтезе противомаларийного препарата хлорохина [11]. После этого
86 активно стали развиваться синтетические препараты на основе хинолонов –
87 фторхинолоны, обладающие широким спектром действия [74]. Механизм
88 действия хинолонов заключается в ингибировании синтеза ДНК. При
89 репликации ферменты гираза и топоизомераза IV участвуют в образовании
90 двуцепочечных разрывов ДНК и дальнейшем их лигировании. Хинолоны
91 связываются с ферментами, которые в свою очередь ковалентно связаны с
92 ДНК, в результате чего работа гиразы и топоизомеразы блокируется, не
93 происходит лигирования разрывов, что приводит к появлению
94 множественных разрывов, вызывающих запуск клеточной гибели [10, 47].

95 Аминогликозиды – семейство антибиотиков, представителей которых
96 объединяет наличие в молекуле углевода, гидроксильные группы которого
97 замещены аминами. Первыми представителями стали стрептомицин и
98 неомицин. Механизм действия препаратов основан на нарушении синтеза
99 белка, связываясь с 30S субъединицей рибосом [20]. При этом, само
100 связывание останавливает синтез белка, но нарушает процесс элонгации и
101 приводит к образованию дефектных белков, что также вызывает нарушение
102 нормальной работы бактериальной клетки [65].

103 Еще одной группой антибиотиков являются сульфаниламиды. Препараты этой
104 группы являются производными амида сульфаниловой кислоты. Одним из
105 первых представителей группы является прontosил, синтетический краситель,
106 однако в организме он метаболизируется до сульфаниламида, имеющего
107 антибактериальные свойства [38]. Препараты данной группы используются
108 не только в качестве противомикробной терапии, например, фуросемид
109 широко применяется в качестве диуретика [5]. Механизм действия
110 сульфаниламида связан с нарушением метаболизма фолиевой кислоты.
111 Сульфаниламиды конкурентно связываются с дигидроптератсинтазой –
112 ферментом, необходимым для образования дигидрофолиевой кислоты [15].
113 Поскольку фолиевая кислота необходима бактериям для синтеза нуклеотидов,
114 действие сульфаниамидов приводит к нарушению синтеза ДНК [8].

115 Гликопептиды – класс антибиотиков, представители которого являются
116 нерибосомальными пептидами, связанными с сахарами. Первые
117 гликопептиды, такие как ванкомицин и ристоцетин были выделены из
118 продуктов обмена актинобактерий [14], позже появились полусинтетические
119 препараты, например производное ванкомицина – талаванцин [51]. Принцип
120 действия гликопептидных антибиотиков состоит в ингибировании синтеза
121 клеточной стенки. Антибиотик связывается с углеводами, входящими в состав
122 клеточной стенки, препятствуя полимеризации. Из-за нарушения этого
123 процесса клеточная стенка не может поддерживать давление внутри клетки,
124 что приводит к гибели бактерии [9].

Сходная группа препаратов – липопептиды, представляют собой небольшие молекулы, синтезируемые бактериями [108], которые также могут обладать антибактериальной активностью. Существуют циклические липопептиды – октапептины [94] и полимиксины [58]. Принцип действия липопептидов схож с гликопептидами – связываясь с мембраной, они вызывают ее деполяризацию из-за потери ионов калия [32]. Полимиксины, вероятно, связываются с липополисахаридами клеточной стенки, приводя к дестабилизации поверхностного аппарата прокариотической клетки [29], что обеспечивает их эффект в отношении грамотрицательных бактерий.

Оксазолидиноны – относительно новый класс антибиотиков. В эту группу входят только синтетические препараты, первые из которых появились в 1980-е годы [37]. Основным представителем этой группы является линезолид. Принцип действия препаратов основан на ингибировании синтеза белка. Оксазолидиноны связываются с 50S субъединицей бактериальной рибосомы, препятствуя взаимодействию с тРНК [101].

Антибиотикорезистентность у бактерий группы ESKAPE

Первые упоминания об антибиотикорезистентности появляются еще до начала активного использования препаратов в клинической практике: в 1929 году Александр Флеминг уже указывает на бактерий, рост колоний которых не ингибируется в присутствии пенициллина. Затем его наблюдение подтвердилось другими учеными, после чего у бактерий были обнаружены ферменты, снижающие эффективность пенициллина и других антибиотиков [1].

В 1940 году появились данные, свидетельствующие о наличии у бактерий ферментов, ингибирующих действие пенициллина [1]. В ней описаны несколько случаев, отмеченных учеными, в том числе Флемингом, когда антимикробные препараты не влияли на рост колоний бактерий.

Как упоминалось ранее, бактерии группы ESKAPE выделены в отдельную группу из-за активного развития антибиотикорезистентности [80]. В 2018 году всемирная ассоциация здравоохранения установила, что необходимо в приоритетном порядке развивать новые антимикробные препараты против ряда бактерий группы ESKAPE: резистентные к карбапанемам *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, а также резистентные к карбапанемам и цефалоспорином третьего поколения бактерии семейства *Enterobacteriaceae* [88]. Однако бактерии также развивают устойчивость к другим препаратам, чему способствуют различные механизмы.

K. pneumoniae, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp. относятся к грамотрицательным бактериям. Их клетки имеют дополнительный липополисахаридный слой, обеспечивающий пониженную проницаемость для веществ, в том числе антибиотиков, и является одним из факторов естественной антибиотикоустойчивости [17].

Бактерии также могут становиться непроницаемыми для антибиотиков, снижая количество поринов в поверхностном аппарате клеток. Порины представляют собой каналы для диффузии веществ внутрь клетки, пропускающие гидрофильные вещества [72]. Устойчивые к карбапенемам *K. pneumoniae* экспрессируют нестандартный вариант порина [78]. В другом исследовании установлено, что у устойчивых к карбапенемам *K. pneumoniae* отсутствовали гены, кодирующие порины, что приводило к невосприимчивости к антибиотикам [6]. Такое же явление характерно для устойчивых к карбапенемам представителей *Enterobacter* – некоторые микроорганизмы не имели генов порина, либо имели измененные [102].

Помимо снижения проницаемости, бактерии могут развивать механизмы, способствующие обратному транспорту антибиотиков. Бактерии группы ESKAPE характеризуются повышенной экспрессией систем множественного лекарственного эффлюкса, предотвращающих накопление антибиотика внутри клетки [19]. Показано, что бактерии *Enterobacter aerogenes* с нарушенной экспрессией эффлюксных систем AcrAB и TolC становятся более чувствительны к действию антибиотика [79]. В связи с ролью эффлюксных систем в развитии устойчивости к антибактериальным препаратам, их ингибиторы могут стать перспективными вариантами антимикробной терапии. Разрабатываются препараты для *A. baumannii* [73], поскольку именно для этой бактерии эффлюксные системы играют важную роль в развитии множественной лекарственной устойчивости [95]. Однако пока эти препараты находятся на ранних стадиях испытаний, что препятствует скорому применению их в клинической практике [76, 95].

Как упоминалось ранее, одним из способов развития антибиотикорезистентности в отношении препаратов β -лактаминового ряда является продукция бактериями β -лактамаз – ферментов, разрушающих β -лактаминовое кольцо, что инактивирует антибактериальные свойства препарата. В частности, в ответ на действие производных β -лактаминных антибиотиков бактерии группы ESKAPE выделяют широкий спектр β -лактамаз [68]. Иногда действие β -лактамаз сопровождается потерей поринов, что усиливает резистентность, приводя к увеличению минимальной ингибирующей концентрации антибиотика в эксперименте [6]. Наиболее распространенными β -лактамазами являются цефотаксимазы, встречающиеся среди представителей группы ESKAPE, в особенности у *K. pneumoniae* [103, 109].

Сходным механизмом является продукция бактериями ферментов, которые изменяют структуру аминогликозидных антибиотиков, что препятствует их связыванию с рибосомой. Среди бактерий группы ESKAPE наличие таких ферментов отмечено у *K. pneumoniae* [28, 34], *A. baumannii* [54], *S. aureus* [106].

Также механизмом избегания действия антибиотиков является образование биопленки [3]. Биопленка – форма существования бактерий, при которой клетки агрегированы друг с другом, прикреплены к субстрату и внедрены в

матрикс. Образование биопленки приводит к появлению новых свойств, в том числе, антибиотикорезистентности [46]. Кроме того, инфекции, вызываемые пленочными формами бактерий, характеризуются низким уровнем воспаления [83]. Бактерии группы ESKAPE обладают способностью образовывать биопленки [60], это показано для *P. aeruginosa* [43, 53], *S. aureus* [43, 86]. Образование биопленок происходит на поверхности медицинского оборудования – катетеров, эндотрахеальных трубок [67]. Проблемой для здравоохранения также может стать способность антибиотиков стимулировать образование биопленок: такой эффект аминогликозидов был показан для *P. aeruginosa* [45].

Преодоление антибиотикорезистентности

Активно ведутся поиски и разработки новых способов антибактериальной терапии и препаратов, обладающих альтернативными механизмами действия либо отличающихся по структуре от уже существующих и используемых в практике. Примером может служить использование антител в качестве модулятора иммунной системы при бактериальных инфекциях. В экспериментах животным вводили антитела к везикулам внешней мембраны *A. baumannii* [30], что приводило к повышению чувствительности к антибиотику и увеличению выживаемости мышей в эксперименте. Кроме того, антитела к факторам вирулентности *P. aeruginosa* [87] и *S. aureus* [44] в комбинации с антибактериальными препаратами существенно повышали эффективность терапии.

Кроме поисков новых подходов, одним из перспективных решений является модифицирование структуры антибактериальных препаратов, что позволяет обойти приобретенные бактерией специфические механизмы резистентности. [23, 71].

Активно исследуется использование вирусов бактерий, бактериофагов, как элемента антибактериальной терапии, несмотря на то, что уже в 1945 году появились данные, свидетельствующие о возникновении резистентных к действию фагов бактерий [26]. В экспериментах с животными бактериофаги показывают эффективность по отношению к *K. pneumoniae*, что выражается в снижении бактериальной нагрузки [49]. В исследовании показана эффективность применения фаговой терапии, однако оптимальный эффект достигался в совокупности с применением антибактериальных препаратов [75]. В настоящий момент в литературе описаны данные, свидетельствующие о низкой эффективности бактериофагов в терапии у людей. Так, бактериофаги против *P. aeruginosa*, которые обрели панрезистентность к антибактериальным препаратам, не показали значимого улучшения течения заболевания [42].

Распространенным способом преодоления антибиотикорезистентности является одновременное использование сразу нескольких антибиотиков, их применение в синергизме. В некоторых исследованиях преимущества

сочетанной антибактериальной терапии оспаривается. Так в кластерно-рандомизированной исследовании было показано, что терапия только β -лактамами или фторхинолоновыми антибиотиками была так же эффективна как терапия комбинацией β -лактамов и макролидов [77].

Рассматривают возможность применения антибиотиков совместно с ингибиторами ферментов прокариот. В частности, в экспериментах по использованию ингибиторов β -лактамаз показано, что в их присутствии усиливается ингибирование роста колоний авирулентного штамма *M. tuberculosis H37Ra* [105]. Кроме того, применяются ингибиторы β -лактамаз, в том числе, совместно с β -лактамами [90].

Одним из перспективных способов борьбы с антибиотикорезистентностью является модификация способов доставки препаратов. Активно разрабатываются способы таргетной доставки антибиотиков на основе липосом. Их отличает безопасность, относительная простота получения, а также вероятность модулировать их сродство к объекту с помощью изменения липидного состава. В 2021 году удалось увеличить восприимчивость резистентных к метицилину пленочных форм *S. aureus* к рифабутину, с помощью «упаковки» препарата в липосому с отрицательным зарядом на поверхности [35]. Кроме того, перспективными считаются твердые липидные наночастицы. В эксперименте с их использованием было показано, что при погружении антибиотика рифампина в частицы его эффект на биопленки *S. epidermidis* превосходит действие препарата в свободной форме [33]. Существуют также комбинированные способы преодоления антибиотикорезистентности: совместное использование олигонуклеотидов с антибактериальной активностью, помещенных в твердые липидные частицы: в эксперименте, показана эффективность данного метода [41].

Одним из вариантов является добавление «направляющего» компонента, что позволяет высвободить антибиотик локально, избегая системного действия, увеличивающего необходимую дозу препарата. Опубликована работа по использованию «микророботов» для доставки антибиотиков при бактериальной пневмонии. Был сконструирован «микроробот» на основе способной к движению водоросли. К нему был прикреплен антибиотик в виде груза внутри наночастицы из золота, кроме того, наночастица была сшита с мембраной нейтрофилов, которая обеспечивала таксис к очагу инфекции. Такой способ доставки существенно снизил необходимую дозу для лечения пневмонии, вызванной *P. aeruginosa* [107].

NK-клетки как агент антибактериальной терапии

Перспективным вариантом борьбы с антибиотикорезистентными бактериями может являться использование клеток линии NK-92. Клетки этой линии, воспроизводящие все особенности NK-клеток, были выделены в 1992 году из клеток крови пациента с лимфомой, в 1998 году помещены в Американскую

Коллекцию Клеточных Культур (АТСС), после чего получили широкое применение в научно-исследовательских целях [55].

Кроме того, активно изучается их применение в клинической практике. В первой фазе испытаний находятся методики лечения онкологических больных с помощью клеток линии НК-92 [16, 100]. Утверждается, что клетки линии НК-92 не только оказывают редуцирующий эффект в отношении опухоли, но также не вызывают тяжелых побочных эффектов, что, в совокупности с нижеописанными свойствами, дает возможность рассматривать их как возможный агент и антибактериальной терапии.

НК-клетки традиционно рассматриваются как элемент противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Однако существуют данные, свидетельствующие о их роли в антибактериальной защите организма.

При недостатке $IFN\gamma$, продуцируемого НК-клетками, нарушается клиренс *K. pneumoniae* [7]. Кроме того $IL-22$, также продуцируемый НК-клетками, способен поддерживать оптимальный иммунный ответ при бактериальной инфекции, вызванной *K. pneumoniae* [104].

На поверхности НК-клеток экспрессированы рецепторы, обеспечивающие взаимодействие с бактериальной клеткой или ее компонентами – TLR2 [22, 31], TLR4 [31], TLR5 [22, 24].

Также НК-клетки являются продуцентами гранулизина и гранзимов – белков, опосредующих их цитотоксичность [25, 97]. Исследуется эффект белков не только в отношении опухолевых клеток, но и их влияния на внутриклеточные и внеклеточные бактерии [59]. Показано, что гранулизин обладает порообразующими свойствами, а гранзимы вызывают образование активных форм кислорода в бактериальной клетке, что приводит к ее гибели [97].

Клетки линии НК-92 могут содержать антимикробные пептиды – дефензины α и β [22, 56]. Установлено, что α - и β -дефензины обладают антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [92]. Дефензины также могут быть эффективны в отношении бактерий группы ESKAPE, в том числе, против устойчивых к антибиотикам штаммов *K. pneumoniae* [81], *S. aureus* и *P. aeruginosa* [89]. В исследовании 2022 года было опробовано вещество на основе α -дефензина, которое показало бактерицидные свойства по отношению к устойчивым к разным группам антибиотиков *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus* в эксперименте, при этом эффект, вероятно, опосредован взаимодействием с компонентами поверхностного аппарата бактериальной клетки [61].

НК-клетки активно продуцируют микровезикулы [50] – замкнутые фрагменты плазматической мембраны, необходимый участник межклеточных взаимодействий [62].

В настоящее время установлено, что МВ НК-клеток могут содержать дефензины [56], цитотоксические белки (гранзим А) [56], которые, как описывалось ранее, обладают бактерицидными свойствами. Кроме того, содержимое микровезикул можно регулировать с помощью загрузки необходимых веществ внутрь [57, 99], в том числе, антибиотиков или других веществ, обладающих бактерицидными или бактериостатическими свойствами.

Особенностью микровезикул НК-клеток является наличие молекул, обеспечивающих таксис на их поверхности [21], что обеспечивает возможность «адресной» доставки веществ с их использованием. Пока не описано нахождение на поверхности МВ рецепторов, обеспечивающих взаимодействие с бактериями, однако их обнаружение на поверхности НК-клеток позволяет предполагать их наличие и на МВ.

2 Заключение

Проблема устойчивости бактерий группы ESKAPE к антибиотикам является острой для здравоохранения, однако активный темп исследований в этой области позволяет надеяться на решение проблемы.

НК-клетки и продуцируемые ими микровезикулы могут стать важным звеном в преодолении антибиотикорезистентности, однако необходимы экспериментальные исследования взаимодействия НК-клеток и бактерий группы ESKAPE.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Бактерии группы ESKAPE и механизмы их устойчивости к антибактериальным препаратам.

Table 1. Bacteria of the ESKAPE group and mechanisms of their resistance to antibacterial drugs.

Механизм устойчивости The mechanism of resistance	Устойчивые бактерии из группы ESKAPE Resistant bacteria from the ESKAPE group	Группа антибиотиков Group of antibiotics
Липополисахаридный слой [17]; lipopolysaccharide layer [17];	Грамотрицательные бактерии: <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp</i> ; Gram-negative bacteria: <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp</i> ;	Препятствует прохождению препаратов, вне зависимости от их группы; Prevents the passage of drugs, regardless of their group;
Потеря поринов в поверхностном аппарате клетки; Loss of porins in the cell surface;	<i>K. pneumoniae</i> [6] <i>Enterobacter spp.</i> [102];	Показано усиление устойчивости к препаратам β -лактамного ряда – карбапанемам [6, 78] и цефалоспорином [2]; Increased drug resistance β -lactam – carbapanems [6, 78] and cephalosporins [2];
Развитие обратного транспорта – эффлюкса; Development of reverse transport – efflux;	<i>A. baumannii</i> [73];	Множественная лекарственная устойчивость [95]; Multidrug resistance [95];
Продукция ферментов, меняющих структуру антибиотика; Production of enzymes that change the structure of the antibiotic;	<i>K. pneumoniae</i> [103, 109] <i>Enterobacter spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> [82];	Препараты β -лактамного ряда; β -lactams;
	<i>K. pneumoniae</i> [28, 34], <i>A. baumannii</i> [54], <i>S. aureus</i> [106];	Аминогликозидные антибиотики; Aminoglycoside antibiotics;

Образование биопленок; Biofilm formation;	<i>P. aeruginosa</i> [43, 53], <i>S. aureus</i> [43, 86];	Препятствует прохождению препаратов, вне зависимости от их группы. Prevents the passage of drugs, regardless of their group.
--	--	---

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Гребенкина Полина Владимировна – аспирант, младший научный сотрудник;

адрес: Город Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3;

телефон: 8(905)802-85-58;

e-mail: grebenkinap@gmail.com

Grebenkina Polina Vladimirovna – postgraduate student, junior researcher.

address: 199034. St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3, 199034;

telephone: 8(905)802-85-58;

e-mail: grebenkinap@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Юхина Варвара Алексеевна – студент лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Yukhina Varvara Alekseevna – student;

Гулина Анастасия Максимовна – студент лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Gulina Anastasiia Maksimovna – student;

Сельков Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, зав.отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Selkov Sergey Alekseevich – MD (Medicine), Professor, Honoured Science Worker, Head of Department of Immunology and Intercellular Interactions;

Краева Людмила Александровна – д.м.н., зав. лабораторией медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

Kraeva Lyudmila Alexandrovna – d MD, Head of the Laboratory of Medical Bacteriology;

Соколов Д. И. – доцент, д.б.н., зав. лабораторией межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Sokolov Dmitriy Igorevich – MD (Biology), leading researcher of the Laboratory of molecular immunology, Head of Laboratory of Intercellular Interactions.

Блок 3. Метаданные статьи

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НК-КЛЕТОК КАК АГЕНТОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ

MODERN WAYS TO OVERCOME ANTIBIOTIC RESISTANCE AND
PROSPECTS FOR THE USE OF NK CELLS AS AGENTS OF
ANTIBACTERIAL THERAPY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

НК И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ
NK AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Ключевые слова: НК-клетки, антибиотики, ESKAPE, микровезикулы, бактерии, устойчивость.

Keywords: NK cells, antibiotics, ESKAPE, microvesicles, bacteria, resistance.

Обзор.

Количество страниц текста – 9, количество таблиц – 1, количество рисунков – 0.

28.12.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Abraham E.P.,Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. Rev Infect Dis, 1988, Vol.10, no 4, pp. 677-8.	-	
2	Ananthan S.,Subha A. Cefoxitin Resistance Mediated by Loss of a Porin in Clinical Strains of Klebsiella Pneumoniae and Escherichia Coli. Indian Journal of Medical Microbiology, 2005, Vol.23, no 1, pp. 20-23.	-	10.1016/s0255-0857(21)02706-7
3	Anderl J.N., Franklin M.J.,Stewart P.S. Role of antibiotic penetration limitation in Klebsiella pneumoniae biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother, 2000, Vol.44, no 7, pp. 1818-24.	-	10.1128/AAC.44.7.1818-1824.2000
4	Ayobami O., Brinkwirth S., Eckmanns T.,Markwart R. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Emerging Microbes & Infections, 2022, Vol.11, no 1, pp. 443-451.	-	10.1080/22221751.2022.2030196
5	Azevedo-Barbosa H., Dias D.F., Franco L.L., Hawkes J.A.,Carvalho D.T. From Antibacterial to Antitumour	-	10.2174/1389557520666200905125738

	Agents: A Brief Review on The Chemical and Medicinal Aspects of Sulfonamides. Mini Rev Med Chem, 2020, Vol.20, no 19, pp. 2052-2066.		
6	Baroud M., Dandache I., Araj G.F., Wakim R., Kanj S., Kanafani Z., Khairallah M., Sabra A., Shehab M., Dbaibo G., Matar G.M. Underlying mechanisms of carbapenem resistance in extended-spectrum beta-lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> isolates at a tertiary care centre in Lebanon: role of OXA-48 and NDM-1 carbapenemases. Int J Antimicrob Agents, 2013, Vol.41, no 1, pp. 75-9.	-	10.1016/j.ijantimicag.2012.08.010
7	Baumler A.J., 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 <i>Klebsiella pneumoniae</i> growth during lung infection. PLOS Pathogens, 2017, Vol.13, no 11.	-	10.1371/journal.ppat.1006696
8	Bhattacharjee M.K., <i>Antimetabolites: Antibiotics That Inhibit Nucleotide Synthesis</i> , in <i>Chemistry of Antibiotics and Related Drugs</i> . 2022. p. 109-123.	-	
9	Binda E., Marinelli F., Marcone G.L. Old and New Glycopeptide Antibiotics: Action and Resistance. Antibiotics (Basel), 2014, Vol.3, no 4, pp. 572-94.	-	10.3390/antibiotics3040572
10	Bisacchi G., Hale M. A “Double-Edged” Scaffold: Antitumor Power within the Antibacterial Quinolone.	-	10.2174/0929867323666151223095839

	Current Medicinal Chemistry, 2016, Vol.23, no 6, pp. 520-577.		
11	Bisacchi G.S. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story". J Med Chem, 2015, Vol.58, no 12, pp. 4874-82.	-	10.1021/jm501881c
12	Blair J.M.A., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology, 2014, Vol.13, no 1, pp. 42-51.	-	10.1038/nrmicro3380
13	Blake F.G., Craige B. Penicillin in Suppurative Disease of the Lungs: A Report of Three Cases. Yale J Biol Med, 1943, Vol.15, no 3, pp. 507-516 7.	-	
14	Blaskovich M.A.T., Hansford K.A., Butler M.S., Jia Z., Mark A.E., Cooper M.A. Developments in Glycopeptide Antibiotics. ACS Infect Dis, 2018, Vol.4, no 5, pp. 715-735.	-	10.1021/acsinfecdis.7b00258
15	Bourne C.R. Utility of the Biosynthetic Folate Pathway for Targets in Antimicrobial Discovery. Antibiotics (Basel), 2014, Vol.3, no 1, pp. 1-28.	-	10.3390/antibiotics3010001
16	Boyiadzis M., Agha M., Redner R.L., Sehgal A., Im A., Hou J.-Z., Farah R., Dorritie K.A., Raptis A., Lim S.H., Wang H., Lapteva N., Mei Z., Butterfield L.H., Rooney C.M., Whiteside T.L. Phase 1 clinical trial of adoptive immunotherapy using "off-the-shelf" activated natural killer cells in patients with refractory and relapsed acute	-	10.1016/j.jcyt.2017.07.008

	myeloid leukemia. Cytotherapy, 2017, Vol.19, no 10, pp. 1225-1232.		
17	Breijyeh Z., Jubeh B.,Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. Molecules, 2020, Vol.25, no 6.	-	10.3390/molecules25061340
18	Brockmann H.,Henkel W. Pikromycin, ein bitter schmeckendes Antibioticum aus Actinomyceten (Antibiotica aus Actinomyceten, VI. Mitteil. Chemische Berichte, 2006, Vol.84, no 3, pp. 284-288.	-	10.1002/cber.19510840306
19	Brooks L.E., Ul-Hasan S., Chan B.K.,Sistrom M.J. Quantifying the Evolutionary Conservation of Genes Encoding Multidrug Efflux Pumps in the ESKAPE Pathogens To Identify Antimicrobial Drug Targets. mSystems, 2018, Vol.3.	-	10.1128/mSystems.00024-18
20	Bryan L.E.,Kwan S. Roles of ribosomal binding, membrane potential, and electron transport in bacterial uptake of streptomycin and gentamicin. Antimicrob Agents Chemother, 1983, Vol.23, no 6, pp. 835-45.	-	10.1128/AAC.23.6.835
21	Camussi G., Deregibus M.C., Bruno S., Cantaluppi V.,Biancone L. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. Kidney Int, 2010, Vol.78, no 9, pp. 838-48.	-	10.1038/ki.2010.278
22	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	-	10.1182/blood-2003-08-2820

	NK cells involves TLRs and triggers alpha-defensin production. Blood, 2004, Vol.104, no 6, pp. 1778-83.		
23	Chen N.,Jiang C. Antimicrobial peptides: Structure, mechanism, and modification. European Journal of Medicinal Chemistry, 2023, Vol.255, no. 7	-	10.1016/j.ejmech.2023.11537
24	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. Clinical and Experimental Immunology, 2007, Vol.149, no 2, pp. 274-284.	-	10.1111/j.1365-2249.2007.03403.x
25	Crespo Â.C., Mulik S., Dotiwala F., Ansara J.A., Sen Santara S., Ingersoll K., Ovies C., Junqueira C., Tilburgs T., Strominger J.L.,Lieberman J. Decidual NK Cells Transfer Granulysin to Selectively Kill Bacteria in Trophoblasts. Cell, 2020, Vol.182, no 5, pp. 1125-1139.e18.	-	10.1016/j.cell.2020.07.019
26	Demerec M.,Fano U. Bacteriophage-Resistant Mutants in Escherichia Coli. Genetics, 1945, Vol.30, no 2, pp. 119-136.	-	10.1093/genetics/30.2.119
27	Dinos G.P. The macrolide antibiotic renaissance. Br J Pharmacol, 2017, Vol.174, no 18, pp. 2967-2983.	-	10.1111/bph.13936
28	El-Badawy M.F., Tawakol W.M., El-Far S.W., Maghrabi I.A., Al-Ghamdi S.A., Mansy M.S., Ashour M.S.,Shohayeb M.M. Molecular Identification of Aminoglycoside-Modifying Enzymes and Plasmid-	-	10.1155/2017/8050432

	Mediated Quinolone Resistance Genes among <i>Klebsiella pneumoniae</i> Clinical Isolates Recovered from Egyptian Patients. <i>International Journal of Microbiology</i> , 2017, Vol.2017, no, pp. 1-12.		
29	El-Sayed Ahmed M.A.E.-G., Zhong L.-L., Shen C., Yang Y., Doi Y., Tian G.-B. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). <i>Emerging Microbes & Infections</i> , 2020, Vol.9, no 1, pp. 868-885.	-	10.1080/22221751.2020.1754133
30	Emelianova A.G., Petrova N.V., Fremez C., Fontanié M., Tarasov S.A., Epstein O.I. Therapeutic potential of highly diluted antibodies in antibiotic-resistant infection. <i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 2022, Vol.173, no.	-	10.1016/j.ejps.2022.106161
31	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. <i>J Immunol</i> , 2006, Vol.176, no 10, pp. 6219-24.	-	10.4049/jimmunol.176.10.6219
32	Eyler R.F., Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> , 2019, Vol.14, no 7, pp. 1080-1090.	-	10.2215/cjn.08140718
33	Fazly Bazzaz B.S., Khameneh B., Zarei H., Golmohammadzadeh S. Antibacterial efficacy of rifampin loaded solid lipid nanoparticles against <i>Staphylococcus epidermidis</i> biofilm. <i>Microbial Pathogenesis</i> , 2016, Vol.93, no, pp. 137-144.	-	10.1016/j.micpath.2015.11.031

34	Fernández-Martínez M., Ruiz del Castillo B., Lecea-Cuello M.J., Rodríguez-Baño J., Pascual Á., Martínez-Martínez L., Michaus L., Martínez Peinado C., Yagüe A., Torreblanca A., Fleites A., Ordás J.F., Moreno J.J., Garduño E., Gil J., Oliver A., Domínguez M.A., Marco F., del Valle O., Navarro F., Prats G., Corcoy F., Ojeda E., Marín P., Fernández C., Martínez L., Carranza R., Rodríguez F., García Tejero C., Artiles F., Álamo I., Palop B., De la Rosa M., Gutiérrez J., Gomáriz M., Cuesta I., Cartelle M., Rodríguez M., Fernández I., Ugalde E., Picazo J.J., Chaves F., Cantón R., Cercenado E., Folgueira L., Delgado Iribarren A., Guerrero C., Torroba L., García Irure J.J., Fernández B., García M., Lueiro F., Otero I., García Sánchez E., Elías J., Treviño M., Hernández J.R., Ruiz M., Díaz M.A., Moreno A., Lara M., Aspiroz C., Torres L., García Leoni E., Navarro D., Gobernado M., Tenorio A., Ezpeleta C., Castillo J., García Moya J. Prevalence of Aminoglycoside-Modifying Enzymes in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Producing Extended Spectrum β -Lactamases Collected in Two Multicenter Studies in Spain. Microbial Drug Resistance, 2018, Vol.24, no 4, pp. 367-376.	-	10.1089/mdr.2017.0102
35	Ferreira M., Pinto S.N., Aires-da-Silva F., Bettencourt A., Aguiar S.I., Gaspar M.M. Liposomes as a Nanoplatform to Improve the Delivery of Antibiotics	-	10.3390/pharmaceutics13030321

	into Staphylococcus aureus Biofilms. Pharmaceutics, 2021, Vol.13, no 3.		
36	Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. Bull World Health Organ, 2001, Vol.79, no 8, pp. 780-90.	-	10.3390/molecules26144280
37	Foti C., Piperno A., Scala A., Giuffrè O. Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects. Molecules, 2021, Vol.26, no 14.	-	
38	Fouts J.R., Kamm J.J., Brodie B.B. Enzymatic reduction of prontosil and other azo dyes. J Pharmacol Exp Ther, 1957, Vol.120, no 3, pp. 291-300.	-	
39	Gautier-Bouchardon A.V., Aarestrup F.M., Schwarz S., Shen J., Cavaco L. Antimicrobial Resistance in Mycoplasma spp. Microbiology Spectrum, 2018, Vol.6, no 4.	-	10.1128/microbiolspec.ARBA-0030-2018
40	Geigenmuller U., Nierhaus K.H. Tetracycline can inhibit tRNA binding to the ribosomal P site as well as to the A site. Eur J Biochem, 1986, Vol.161, no 3, pp. 723-6.	-	10.1111/j.1432-1033.1986.tb10499.x
41	González-Paredes A., Sitia L., Ruyra A., Morris C.J., Wheeler G.N., McArthur M., Gasco P. Solid lipid nanoparticles for the delivery of anti-microbial oligonucleotides. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2019, Vol.134, no, pp. 166-177.	-	10.1016/j.ejpb.2018.11.017
42	Hahn A., Sami I., Chaney H., Koumbourlis A.C., Del Valle Mojica C., Cochrane C., Chan B.K., Koff J.L.	-	10.1177/23247096231188243

	Bacteriophage Therapy for Pan-Drug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in Two Persons With Cystic Fibrosis. <i>Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports</i> , 2023, Vol.11, no.		
43	Haney E., Trimble M., Cheng J., Vallé Q., Hancock R. Critical Assessment of Methods to Quantify Biofilm Growth and Evaluate Antibiofilm Activity of Host Defence Peptides. <i>Biomolecules</i> , 2018, Vol.8, no 2.	-	10.3390/biom8020029
44	Hilliard J.J., Datta V., Tkaczyk C., Hamilton M., Sadowska A., Jones-Nelson O., O'Day T., Weiss W.J., Szarka S., Nguyen V., Prokai L., Suzich J., Stover C.K., Sellman B.R. Anti-Alpha-Toxin Monoclonal Antibody and Antibiotic Combination Therapy Improves Disease Outcome and Accelerates Healing in a <i>Staphylococcus aureus</i> Dermonecrosis Model. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 2015, Vol.59, no 1, pp. 299-309.	-	10.1128/aac.03918-14
45	Hoffman L.R., D'Argenio D.A., MacCoss M.J., Zhang Z., Jones R.A., Miller S.I. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. <i>Nature</i> , 2005, Vol.436, no 7054, pp. 1171-5.	-	10.1038/nature03912
46	Høiby N., Bjarnsholt T., Givskov M., Molin S., Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> , 2010, Vol.35, no 4, pp. 322-332.	-	10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011
47	Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. <i>Annals of the New</i>	-	10.1111/nyas.12830

	York Academy of Sciences, 2015, Vol.1354, no 1, pp. 12-31.		
48	Horton D., Wander J.D., Foltz R.L. Chemical-ionization mass spectrometry of lincomycin and clindamycin. Analytical Biochemistry, 1974, Vol.59, no 2, pp. 452-461.	-	10.1016/0003-2697(74)90298-x
49	Ichikawa M., Nakamoto N., Kredo-Russo S., Weinstock E., Weiner I.N., Khabra E., Ben-Ishai N., Inbar D., Kowalsman N., Mordoch R., Nicenboim J., Golembo M., Zak N., Jablonska J., Sberro-Livnat H., Navok S., Buchshtab N., Suzuki T., Miyamoto K., Teratani T., Fujimori S., Aoto Y., Konda M., Hayashi N., Chu P.-S., Taniki N., Morikawa R., Kasuga R., Tabuchi T., Sugimoto S., Mikami Y., Shiota A., Bassan M., Kanai T. Bacteriophage therapy against pathological Klebsiella pneumoniae ameliorates the course of primary sclerosing cholangitis. Nature Communications, 2023, Vol.14, no 1.	-	10.1038/s41467-023-39029-9
50	Jong A.Y., Wu C.H., Li J., Sun J., Fabbri M., Wayne A.S., Seeger R.C. Large-scale isolation and cytotoxicity of extracellular vesicles derived from activated human natural killer cells. Journal of Extracellular Vesicles, 2017, Vol.6, no 1.	-	10.1080/20013078.2017.1294368
51	Kang H.-K., Park Y. Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action. Journal of Bacteriology and Virology, 2015, Vol.45, no 2.	-	10.4167/jbv.2015.45.2.67

52	Kannan K., Vazquez-Laslop N., Mankin A.S. Selective protein synthesis by ribosomes with a drug-obstructed exit tunnel. <i>Cell</i> , 2012, Vol.151, no 3, pp. 508-20.	-	10.1016/j.cell.2012.09.018
53	Karballaei Mirzahosseini H., Hadadi-Fishani M., Morshedi K., Khaledi A. Meta-Analysis of Biofilm Formation, Antibiotic Resistance Pattern, and Biofilm-Related Genes in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Isolated from Clinical Samples. <i>Microbial Drug Resistance</i> , 2020, Vol.26, no 7, pp. 815-824.	-	10.1089/mdr.2019.0274
54	Kishk R., Soliman N., Nemr N., Eldesouki R., Mahrous N., Gobouri A., Azab E., Anani M. Prevalence of Aminoglycoside Resistance and Aminoglycoside Modifying Enzymes in <i>Acinetobacter baumannii</i> Among Intensive Care Unit Patients, Ismailia, Egypt. <i>Infection and Drug Resistance</i> , 2021, Vol. Volume 14, no, pp. 143-150.	-	10.2147/idr.S290584
55	Klingemann H. The NK-92 cell line—30 years later: its impact on natural killer cell research and treatment of cancer. <i>Cytotherapy</i> , 2023, Vol.25, no 5, pp. 451-457.	-	10.1016/j.jcyt.2022.12.003
56	Korenevsky A.V., Shcherbitskaia A.D., Berezhkina 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. <i>Medical Immunology (Russia)</i> , 2020, Vol.22, no 4, pp. 633-646.	-	10.15789/1563-0625-mms-1976

57	Lamichhane T.N., Raiker R.S., Jay S.M. Exogenous DNA Loading into Extracellular Vesicles via Electroporation is Size-Dependent and Enables Limited Gene Delivery. <i>Mol Pharm</i> , 2015, Vol.12, no 10, pp. 3650-7.	-	10.1021/acs.molpharmaceut.5b00364
58	Ledger E.V.K., Sabnis A., Edwards A.M. Polymyxin and lipopeptide antibiotics: membrane-targeting drugs of last resort. <i>Microbiology</i> , 2022, Vol.168, no 2.	-	10.1099/mic.0.001136
59	León D.L., Fellay I., Mantel P.-Y., Walch M., <i>Killing Bacteria with Cytotoxic Effector Proteins of Human Killer Immune Cells: Granzymes, Granulysin, and Perforin</i> , in <i>Bacterial Pathogenesis</i> . 2017. p. 275-284.	-	
60	Lin Q., Deslouches B., Montelaro R.C., Di Y.P. Prevention of ESKAPE pathogen biofilm formation by antimicrobial peptides WLBU2 and LL37. <i>Int J Antimicrob Agents</i> , 2018, Vol.52, no 5, pp. 667-672.	-	10.1016/j.ijantimicag.2018.04.019
61	Luo G., Zhang J., Wang H., Sun Y., Cheng B., Xu Z., Zhang Y., Li H., Lu W., Nemeth E., Ganz T., Fang X. Human defensin-inspired discovery of peptidomimetic antibiotics. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2022, Vol.119, no 10, pp. e2117283119.	-	10.1073/pnas.2117283119
62	Luquero A., Vilahur G., Crespo J., Badimon L., Borrell-Pages M. Microvesicles carrying LRP5 induce macrophage polarization to an anti-inflammatory phenotype. <i>Journal of Cellular and Molecular Medicine</i> , 2021, Vol.25, no 16, pp. 7935-7947.	-	10.1111/jcmm.16723

63	Mankin A.S. Nascent peptide in the "birth canal" of the ribosome. Trends Biochem Sci, 2006, Vol.31, no 1, pp. 11-3.	-	10.1016/j.tibs.2005.11.007
64	Matzov D., Eyal Z., Benhamou R.I., Shalev-Benami M., Halfon Y., Krupkin M., Zimmerman E., Rozenberg H., Bashan A., Fridman M., Yonath A. Structural insights of lincosamides targeting the ribosome of Staphylococcus aureus. Nucleic Acids Research, 2017, Vol.45, no 17, pp. 10284-10292.	-	10.1093/nar/gkx658
65	Mingeot-Leclercq M.P., Glupczynski Y., Tulkens P.M. Aminoglycosides: activity and resistance. Antimicrob Agents Chemother, 1999, Vol.43, no 4, pp. 727-37.	-	10.1128/AAC.43.4.727
66	Mohr K.I. History of Antibiotics Research. Curr Top Microbiol Immunol, 2016, Vol.398, no, pp. 237-272.	-	10.1007/82_2016_499
67	Morin A.M., Kerwat K.M., Klotz M., Niestolik R., Ruf V.E., Wulf H., Zimmermann S., Eberhart L.H. Risk factors for bacterial catheter colonization in regional anaesthesia. BMC Anesthesiol, 2005, Vol.5, no 1, pp. 1.	-	10.1186/1471-2253-5-1
68	Nasser M., Palwe S., Bhargava R.N., Feuilloley M.G.J., Kharat A.S. Retrospective Analysis on Antimicrobial Resistance Trends and Prevalence of beta-lactamases in Escherichia coli and ESKAPE Pathogens Isolated from Arabian Patients during 2000-2020. Microorganisms, 2020, Vol.8, no 10.	-	10.3390/microorganisms8101626

69	National Nosocomial Infections Surveillance S. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control, 2004, Vol.32, no 8, pp. 470-85.	-	10.1016/S0196655304005425
70	Nelson M.L., Levy S.B. The history of the tetracyclines. Ann N Y Acad Sci, 2011, Vol.1241, no, pp. 17-32.	-	10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x
71	Neu H.C. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. Am J Med, 1985, Vol.79, no 2A, pp. 2-13.	-	10.1016/0002-9343(85)90254-2
72	Nikaido H., Rosenberg E.Y. Porin channels in Escherichia coli: studies with liposomes reconstituted from purified proteins. J Bacteriol, 1983, Vol.153, no 1, pp. 241-52.	-	10.1128/jb.153.1.241-252.1983
73	Pathania R., Sharma A., Gupta V. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. Indian Journal of Medical Research, 2019, Vol.149, no 2.	-	10.4103/ijmr.IJMR_2079_17
74	Pham T.D.M., Ziora Z.M., Blaskovich M.A.T. Quinolone antibiotics. Medchemcomm, 2019, Vol.10, no 10, pp. 1719-1739.	-	10.1039/c9md00120d
75	Pirnay J.-P., Djebara S., Steurs G., Griselain J., Cochez C., De Soir S., Glonti T., Spiessens A., Berghe E.V., Green S., Wagemans J., Lood C., Schrevens E., Chanishvili N., Kutateladze M., de Jode M., Ceysens	-	10.1101/2023.08.28.23294728

	P.-J., Draye J.-P., Verbeken G., De Vos D., Rose T., Onsea J., Van Nieuwenhuysse B., Soentjens P., Lavigne R., Merabishvili M. 2023 no.		
76	Plé C., Tam H.-K., Vieira Da Cruz A., Compagne N., Jiménez-Castellanos J.-C., Müller R.T., Pradel E., Foong W.E., Malloci G., Ballée A., Kirchner M.A., Moshfegh P., Herledan A., Herrmann A., Deprez B., Willand N., Vargiu A.V., Pos K.M., Flipo M., Hartkoorn R.C. Pyridylpiperazine-based allosteric inhibitors of RND-type multidrug efflux pumps. Nature Communications, 2022, Vol.13, no 1.	-	10.1038/s41467-021-27726-2
77	Postma D.F., van Werkhoven C.H., van Elden L.J., Thijsen S.F., Hoepelman A.I., Kluytmans J.A., Boersma W.G., Compaijen C.J., van der Wall E., Prins J.M., Oosterheert J.J., Bonten M.J., Group C.-S.S. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. N Engl J Med, 2015, Vol.372, no 14, pp. 1312-23.	-	10.1056/NEJMoa1406330
78	Poulou A., Voulgari E., Vrioni G., Koumaki V., Xidopoulos G., Chatzipantazi V., Markou F., Tsakris A. Outbreak caused by an ertapenem-resistant, CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae sequence type 101 clone carrying an OmpK36 porin variant. J Clin Microbiol, 2013, Vol.51, no 10, pp. 3176-82.	-	10.1128/JCM.01244-13
79	Pradel E., Pages J.M. The AcrAB-TolC efflux pump contributes to multidrug resistance in the nosocomial	-	10.1128/AAC.46.8.2640-2643.2002

	pathogen <i>Enterobacter aerogenes</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 2002, Vol.46, no 8, pp. 2640-3.		
80	Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. <i>J Infect Dis</i> , 2008, Vol.197, no 8, pp. 1079-81.	-	10.1086/533452
81	Sahly H., Schubert S., Harder J., Kleine M., Sandvang D., Ullmann U., Schroder J.M., Podschun R. Activity of human beta-defensins 2 and 3 against ESBL-producing <i>Klebsiella</i> strains. <i>J Antimicrob Chemother</i> , 2006, Vol.57, no 3, pp. 562-5.	-	10.1093/jac/dkl003
82	Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. <i>BioMed Research International</i> , 2016, Vol.2016, no, pp. 1-8.	-	10.1155/2016/2475067
83	Sauer K., Stoodley P., Goeres D.M., Hall-Stoodley L., Burmølle M., Stewart P.S., Bjarnsholt T. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. <i>Nature Reviews Microbiology</i> , 2022, Vol.20, no 10, pp. 608-620.	-	10.1038/s41579-022-00767-0
84	Spížek J., Řezanka T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. <i>Biochemical Pharmacology</i> , 2017, Vol.133, no, pp. 20-28.	-	10.1016/j.bcp.2016.12.001
85	Stephens C.R., Conover L.H., Hochstein F.A., Regna P.P., Pilgrim F.J., Brunings K.J., Woodward R.B. Terramycin. Viii. Structure of Aureomycin and	-	10.1021/ja01139a533

	Terramycin. Journal of the American Chemical Society, 2002, Vol.74, no 19, pp. 4976-4977.		
86	Suresh M.K., Biswas R., Biswas L. An update on recent developments in the prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms. International Journal of Medical Microbiology, 2019, Vol.309, no 1, pp. 1-12.	-	10.1016/j.ijmm.2018.11.002
87	Sutterwala Fayyaz S., Secher T., Fas S., Fauconnier L., Mathieu M., Rutschi O., Ryffel B., Rudolf M. The Anti-Pseudomonas aeruginosa Antibody Panobacumab Is Efficacious on Acute Pneumonia in Neutropenic Mice and Has Additive Effects with Meropenem. PLoS ONE, 2013, Vol.8, no 9.	-	10.1371/journal.pone.0073396
88	Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y., Ouellette M., Outtersen K., Patel J., Cavaleri M., Cox E.M., Houchens C.R., Grayson M.L., Hansen P., Singh N., Theuretzbacher U., Magrini N., Group W.H.O.P.P.L.W. 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.	-	10.1016/S1473-3099(17)30753-3
89	Tai K.P., Kamdar K., Yamaki J., Le V.V., Tran D., Tran P., Selsted M.E., Ouellette A.J., Wong-Beringer A. Microbicidal effects of alpha- and theta-defensins against antibiotic-resistant Staphylococcus aureus and	-	10.1177/1753425913514784

	Pseudomonas aeruginosa. Innate Immun, 2015, Vol.21, no 1, pp. 17-29.		
90	Tehrani K.H.M.E.,Martin N.I. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: an update. MedChemComm, 2018, Vol.9, no 9, pp. 1439-1456.	-	10.1039/c8md00342d
91	Tu D., Blaha G., Moore P.B.,Steitz T.A. Structures of MLSBK antibiotics bound to mutated large ribosomal subunits provide a structural explanation for resistance. Cell, 2005, Vol.121, no 2, pp. 257-70.	-	10.1016/j.cell.2005.02.005
92	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. 1633-42.	-	10.1172/JCI1861
93	Vazquez-Laslop N.,Mankin A.S. How Macrolide Antibiotics Work. Trends Biochem Sci, 2018, Vol.43, no 9, pp. 668-684.	-	10.1016/j.tibs.2018.06.011
94	Velkov T., Gallardo-Godoy A., Swarbrick J.D., Blaskovich M.A.T., Elliott A.G., Han M., Thompson P.E., Roberts K.D., Huang J.X., Becker B., Butler M.S., Lash L.H., Henriques S.T., Nation R.L., Sivanesan S., Sani M.-A., Separovic F., Mertens H., Bulach D., Seemann T., Owen J., Li J.,Cooper M.A. Structure, Function, and Biosynthetic Origin of Octapeptin Antibiotics Active against Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. Cell Chemical Biology, 2018, Vol.25, no 4, pp. 380-391.e5.	-	10.1016/j.chembiol.2018.01.005

95	Verma P., Tiwari M.,Tiwari V. Efflux pumps in multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> : Current status and challenges in the discovery of efflux pumps inhibitors. <i>Microbial Pathogenesis</i> , 2021, Vol.152, no.	-	10.1016/j.micpath.2021.104766
96	Waksman S.A. What is an Antibiotic or an Antibiotic Substance? <i>Mycologia</i> , 2018, Vol.39, no 5, pp. 565-569.	-	10.1080/00275514.1947.12017635
97	Walch M., Dotiwala F., Mulik S., Thiery J., Kirchhausen T., Clayberger C., Krensky Alan M., Martinvalet D.,Lieberman J. Cytotoxic Cells Kill Intracellular Bacteria through Granulysin-Mediated Delivery of Granzymes. <i>Cell</i> , 2014, Vol.157, no 6, pp. 1309-1323.	-	10.1016/j.cell.2014.03.062
98	Waxman D.J.,Strominger J.L. Penicillin-Binding Proteins and the Mechanism of Action of Beta-Lactam Antibiotics. <i>Annual Review of Biochemistry</i> , 1983, Vol.52, no 1, pp. 825-869.	-	10.1146/annurev.bi.52.070183.004141
99	Wei Z., Zhang X., Yong T., Bie N., Zhan G., Li X., Liang Q., Li J., Yu J., Huang G., Yan Y., Zhang Z., Zhang B., Gan L., Huang B.,Yang X. Boosting anti-PD-1 therapy with metformin-loaded macrophage-derived microparticles. <i>Nature Communications</i> , 2021, Vol.12, no 1.	-	10.1038/s41467-020-20723-x
100	Williams B.A., Law A.D., Routy B., denHollander N., Gupta V., Wang X.-H., Chaboureaud A., Viswanathan S.,Keating A. A phase I trial of NK-92 cells for refractory hematological malignancies relapsing after	-	10.18632/oncotarget.19204

	autologous hematopoietic cell transplantation shows safety and evidence of efficacy. <i>Oncotarget</i> , 2017, Vol.8, no 51, pp. 89256-89268.		
101	Wilson D.N., Schlutzen F., Harms J.M., Starosta A.L., Connell S.R., Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2008, Vol.105, no 36, pp. 13339-44.	-	10.1073/pnas.0804276105
102	Wozniak A., Villagra N.A., Undabarrena A., Gallardo N., Keller N., Moraga M., Roman J.C., Mora G.C., Garcia P. Porin alterations present in non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae with high and intermediate levels of carbapenem resistance in Chile. <i>J Med Microbiol</i> , 2012, Vol.61, no Pt 9, pp. 1270-1279.	-	10.1099/jmm.0.045799-0
103	Xiong Z., Zhu D., Wang F., Zhang Y., Okamoto R., Inoue M. Investigation of extended-spectrum beta-lactamase in <i>Klebsiellae pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> from China. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> , 2002, Vol.44, no 2, pp. 195-200.	-	10.1016/s0732-8893(02)00441-8
104	Xu X., Weiss I.D., H. Zhang 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 <i>Klebsiella pneumoniae</i> Pneumonia. <i>The Journal of Immunology</i> , 2014, Vol.192, no 4, pp. 1778-1786.	-	10.4049/jimmunol.1300039
105	Yan F., He S., Han X., Wang J., Tian X., Wang C., James T.D., Cui J., Ma X., Feng L. High-throughput	-	10.1016/j.bios.2022.114606

	fluorescent screening of beta-lactamase inhibitors to improve antibiotic treatment strategies for tuberculosis. Biosens Bioelectron, 2022, Vol.216, no, pp. 114606.		
106	Zárate S., De la Cruz Claire M., Benito-Arenas R., Revuelta J., Santana A., Bastida A. Overcoming Aminoglycoside Enzymatic Resistance: Design of Novel Antibiotics and Inhibitors. Molecules, 2018, Vol.23, no 2.	-	10.3390/molecules23020284
107	Zhang F., Zhuang J., Li Z., Gong H., de Avila B.E., Duan Y., Zhang Q., Zhou J., Yin L., Karshalev E., Gao W., Nizet V., Fang R.H., Zhang L., Wang J. Nanoparticle-modified microrobots for in vivo antibiotic delivery to treat acute bacterial pneumonia. Nat Mater, 2022, Vol.21, no 11, pp. 1324-1332.	-	10.1038/s41563-022-01360-9
108	Zhao H., Shao D., Jiang C., Shi J., Li Q., Huang Q., Rajoka M.S.R., Yang H., Jin M. Biological activity of lipopeptides from Bacillus. Applied Microbiology and Biotechnology, 2017, Vol.101, no 15, pp. 5951-5960.	-	10.1007/s00253-017-8396-0
109	Zhao W.H., Hu Z.Q. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacteria. Crit Rev Microbiol, 2013, Vol.39, no 1, pp. 79-101.	-	10.3109/1040841X.2012.691460