

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ И ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Шлыкова Д.С.¹, Писарев В.М.^{1,2}, Гапонов А.М.^{1,2}, Тутельян А.В.³

¹ НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия

Резюме. Бактериальные внеклеточные микровезикулы (БМВ) секретируются патогенными, непатогенными и условно-патогенными бактериями. БМВ представляют собой сферические органеллы с бислоевой мембраной, содержащие различные грузы: липополисахариды, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР), ДНК, РНК, сигнальные молекулы, белки, факторы устойчивости к антибиотикам, факторы вирулентности и токсины, обеспечивающие различные варианты иммунного ответа и благоприятствующие выживанию и распространению патогена в организме. Функции, связанные с выделением везикул, играют важную роль в способности микроорганизмов вызывать различные заболевания. БМВ помогают бактериям уклоняться от иммунной реакции хозяина, обеспечивают коммуникацию, выживание в стрессовой среде внутри хозяина во время инфекции, участвуют в формировании биопленок, а также помогают получить питание в среде с недостатком питательных веществ. Гетерогенность механизмов биогенеза обуславливают различия переносимых БМВ и их характеристик, включая степень вирулентности. Проникновение БМВ в клетки хозяина может осуществляться с помощью нескольких механизмов и способствует активации врожденных и адаптивных иммунных реакций. Обзор сфокусирован на исследованиях взаимодействия БМВ и различных типов эукариотических клеток, включая нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги, эпителиальные, эндотелиальные клетки. В зависимости от вида бактерий, типа клетки-мишени и количества везикул такое взаимодействие может привести к различным ответам: неиммуногенным, провоспалительным, цитотоксическим. Представлены субклеточные и молекулярные механизмы, связанные с участием внеклеточных микровезикул, в модулировании иммунного ответа хозяина. Стимуляция иммунного ответа обеспечивается усилением секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. В ряде случаев БМВ используют механизмы для ускользания от иммунного надзора: синтез противовоспалительных цитокинов, нарушение и ограничение фагоцитоза и хемотаксиса макрофагов, усиление протеолитического расщепления CD14 на поверхности макрофагов, нарушение антиген-презентирующей функции дендритных клеток и подавление индукции пролиферации Т-клеток, уменьшение интенсивности синтеза провоспалительных цитокинов, избегание прямого взаимодействия с клетками иммунной системы хозяина, разрушение нейтрофильных ловушек. Это позволяет выживать клеткам бактерий в организме человека и увеличить инвазивный потенциал, а

Адрес для переписки:

Шлыкова Дарья Сергеевна
ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»
107031, Россия, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.
Тел.: 8 (916)-939-44-20.
E-mail: dshlykova@fnkcr.ru

Address for correspondence:

Shlykova Darya S.
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care
Medicine and Rehabilitology
107031, Russian Federation, Moscow,
Petrovka str., 25, bldg 2.
Phone: 7 (916)-939-44-20.
E-mail: dshlykova@fnkcr.ru

Образец цитирования:

Д.С. Шлыкова, В.М. Писарев, А.М. Гапонов, А.В. Тутельян «Взаимодействие бактериальных внеклеточных микровезикул и эукариотических клеток» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6. С. 1065-1084.
doi: 10.15789/1563-0625-IOB-2079
© Шлыкова Д.С. и соавт., 2020

For citation:

D.S. Shlykova, V.M. Pisarev, A.M. Gaponov, A.V. Tutelyan
“Interaction of bacterial extracellular microvesicles with eukaryotic cells”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1065-1084.
doi: 10.15789/1563-0625-IOB-2079
DOI: 10.15789/1563-0625-IOB-2079

также снижать избыточность воспалительных реакций, которые могут привести как к гибели самого патогена, так и к жизнеугрожающим повреждениям тканей и органов организма-хозяина. Дальнейшие исследования этих механизмов позволят получить новые и улучшить уже имеющиеся терапевтические подходы в лечении инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: бактериальные внеклеточные микровезикулы, иммунная система, модуляция иммунного ответа, инфекционные заболевания, патогенез

INTERACTION OF BACTERIAL EXTRACELLULAR MICROVESICLES WITH EUKARYOTIC CELLS

Shlykova D.S.^a, Pisarev V.M.^{a, b}, Gaponov A.M.^{a, b}, Tutelyan A.V.^c

^a V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology of Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

^b D. Rogachev Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

^c Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Bacterial extracellular microvesicles (BMV) are formed by nonpathogenic, pathogenic and opportunistic bacteria. BMV are spherical bilayer-membrane organelles containing different cargoes: lipopolysaccharides, pathogen associated molecular patterns (PAMP), DNA, RNA, signal molecules, proteins, antibiotic resistance factors, virulence factors, toxins providing various immune response options and conducive to the survival and pathogen dissemination in the human body. BMVs secretion play an important role in the ability of microorganisms to cause various diseases. BMV are involved in biofilms formation, help bacteria to obtain nutrition in a nutrient-poor conditions, to evade the host's immune response, provide communication and surviving in a stressful environment during infection inside the host. The heterogeneity of the biogenesis mechanisms causes differences in the BMV and their characteristics including virulence rate. BMVs host cells entering is mediated by several mechanisms and helps to activate innate and adaptive immune reactions. This review focuses on interaction study of BMV with various eukaryotic cells types including neutrophils, dendritic cells, macrophages, epithelial, endothelial cells. This interaction depends on bacteria species, type of target cell and number of vesicles and can lead to different responses: non-immunogenic, pro-inflammatory, cytotoxic. Subcellular and molecular mechanisms related to the involvement of extracellular microvesicles in host's immune response modulation are presented. Stimulation of immune response is provided by increased secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines. In some cases BMV use mechanisms to evade immune surveillance: anti-inflammatory cytokines secretion, alterations of phagocytosis and chemotaxis of macrophages, increasing the proteolytic cleavage of CD14 on the macrophage surface, alterations of antigen-presenting function of dendritic cells, T-cell proliferation suppression, reducing the pro-inflammatory cytokines secretion, evasion of host-immune cells direct interactions, destruction of neutrophilic traps.

These features allow bacterial cells to survive in the human body, increase their invasive potential, and reduce the excessive inflammatory reactions leading to death of the pathogen itself and life-threatening damage of tissues and organs of the host. Further studies of these mechanisms will improve existing therapeutic approaches to the infectious diseases treatment.

Keywords: bacterial extracellular microvesicles, immune system, immune response modulation, infectious diseases, pathogenesis

Механизмы распространения патогенных агентов и способность иммунной системы распознавать и реагировать на них имеет важное значение для контроля инфекций [116]. Одним из способов воздействия бактериальных патогенов на клетки человеческого организма является формирование бактериальных микровезикул [27, 47, 95, 117, 137]. Везикулы содержат разнообразные факторы вирулентности: белковые адгезины, токсины и ферменты, а также небелковые молекулы бактериального происхождения, такие

как липополисахарид (ЛПС), патоген-ассоциированные молекулярные структуры (паттерны) (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), различные виды РНК, ДНК и другие компоненты, которые могут влиять на инвазивный потенциал, течение инфекции и реакцию клеток хозяина [18, 53, 71, 73, 78, 114, 137]. Секреция таких молекул определяет ряд конкурентных преимуществ для бактерий благодаря возможности удаленного, но направленного взаимодействия с клетками хозяина, при этом разнообразие «моле-

кулярных грузов» обуславливает и разнообразие ответных реакций [31, 35, 43, 99, 109].

Обзор сфокусирован на взаимодействии бактериальных микровезикул и различных типов эукариотических клеток, а также механизмах, позволяющих модулировать иммунный ответ и благоприятствующих выживанию и распространению патогена. Понимание этих механизмов позволит получить новые и улучшить уже имеющиеся терапевтические подходы к лечению множества заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы [12, 52, 72].

Характеристика бактериальных внеклеточных микровезикул

Бактериальные внеклеточные микровезикулы (БМВ) секретируются на любой стадии роста множеством патогенных, непатогенных и условно-патогенных бактерий, растущих на различных питательных средах [4, 33, 54, 66, 80, 111]. БМВ представляют собой сферические органеллы с бислойной мембраной, содержащие фосфолипиды, липополисахариды, РНК и ДНК, сигнальные молекулы (QS), белки, включая факторы устойчивости к антибиотикам, факторы вирулентности, токсины, ферменты и другие (табл. 1).

Точный механизм, с помощью которого бактерии сортируют содержимое в микровезикулы на данный момент неясен, однако относительно некоторых этапов формирования БМВ имеются обоснованные предположения: в ряде случаев упаковка белков в везикулы происходит, когда содержание конкретного белка больше по отношению к общему количеству белков. Предполагается также, что в качестве сигнала сортировки могут выступать трехмерная структура белка и его клеточная локализация [29]. Считается, что загрузка факторов вирулентности в везикулы зависит от подтипов ЛПС, и белки, связанные с заряженным ЛПС, сортируются в везикулы, тогда как белки, ко-локализованные с нейтральным ЛПС, сохраняются во внешней мембране [57, 79]. В случае нуклеиновых кислот, их наличие или отсутствие внутри везикул связано со способом образования БМВ.

Гетерогенность механизмов биогенеза могут служить основанием для наблюдаемых различий в характеристиках БМВ, ассоциированных с разной степенью вирулентности [37] (рис. 1).

На рисунке 1 представлены известные пути образования бактериальных внеклеточных микровезикул. Их генез различен. При выпячивании мембраны живых клеток образуются «классические» микровезикулы, при этом эндолизин-индуцированный клеточный лизис приводит к гибели клетки [43, 115, 129]. К выпячиванию мембраны могут приводить изменения структуры пептидогликана или накопление его периплазматических пептидогликанских фрагментов, ЛПС или несвязанных белков. Альтернативно или в дополнение

к возникающему периплазматическому тургору, молекулы, индуцирующие искривление мембраны – ЛПС, фосфолипиды – могут вызвать ее выбухание [79]. Так, молекула PQS, включенная в молекулы ЛПС внешнего слоя наружной мембраны за счет отталкивания отрицательных зарядов, способствует образованию кривизны на внешней мембране [71].

Еще одна модель биогенеза БМВ предполагает, что уменьшение перекрестных связей между наружной мембраной и пептидогликановым слоем приводит к выпячиванию мембраны и образованию БМВ [98].

При этом образуются БМВ, которые скорее всего не содержат нуклеиновых кислот (рис. 1А), но могут содержать гидрофобные молекулы (рис. 1Б), бактериальные сигналы и факторы вирулентности.

В случае клеточного лизиса, фрагменты мембраны рециркулируют и окружают освобожденную ДНК, образуя везикулы, содержащие ДНК и цитозольные белки [131]. При этом образуется два типа микровезикул: первый содержит двойную мембрану, так как содержит фрагменты наружной и внутренней клеточной мембраны родительских бактерий (рис. 1В), второй тип содержит фрагменты только наружной мембраны бактерий, и, соответственно, мембрана таких БМВ имеет один слой, но также содержит ДНК (рис. 1Г). По аналогии с последним механизмом происходит образование везикул грамположительных микроорганизмов, в результате «баблинга» – процесса, при котором клетка взрывается и гибнет с образованием микровезикул (рис. 1Д).

Известно, что некоторые бактерии производят наноподии – трубчатые структуры, характеризующиеся выступами цитоплазматической мембраны грамположительных бактерий или наружной мембраны грамотрицательных бактерий, которые считаются специализированными типами бактериальных БМВ. Эти структуры по размеру варьируют в диапазоне от 30 до 60 нм в ширину и до 5 мкм в длину и образуют обширную замкнутую сеть мембран, которая соединяет клетки внутри биопленок на уровне периплазматического пространства [129]. Предполагается, что эти везикулярные связи представляют собой межклеточные мосты, которые позволяют клеткам биопленки взаимодействовать друг с другом путем цитоплазматического обмена молекулами.

Биологические функции бактериальных внеклеточных микровезикул

Функции, связанные с выделением везикул, играют важную роль в способности микроорганизмов вызывать различные заболевания [5, 6, 7]. БМВ помогают бактериям уклоняться от иммунной реакции хозяина, обеспечивают коммуникацию, выживание в стрессовой среде внутри хозяина во время инфекции, участвуют в форми-

ТАБЛИЦА 1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ

TABLE 1. BRIEF DESCRIPTION OF BACTERIAL EXTRACELLULAR MICROVESICLES

Происхождение бактериальных внеклеточных микровезикул Origin of extracellular microvesicles	Размер, нм Size, nm	Белки Proteins	Фосфолипиды и гидрофобные молекулы Phospholipids and hydrophobic molecules	ЛПС LPS	РНК, хромосомная ДНК RNA, chromosomal DNA
Внеклеточные микровезикулы грамотрицательных бактерий Gram-negative bacteria extracellular microvesicles	10-300 [71, 78]	Структурные белки, порины, ионные каналы, транспортные белки, периплазматические и цитоплазматические ферменты, а также белки, стрессовые белки, токсины [43, 79, 114] Structural proteins, porins, ion channels, transport proteins, periplasmic, cytoplasmic enzymes and proteins, stress proteins, toxins [43, 79, 114]		+ [43]	
Образование путем выпячивания мембраны Formation by membrane budding			- [129]		+/- [129]
Образование путем выпячивания мембраны и интеркаляции гидрофобных молекул Formation by membrane budding and hydrophobic molecules intercalation			+ [141]		+/- [129]
Образование путем взрывного клеточного лизиса (ЕОМВ) Formation by cell explosive lysis			+ [141]		+ [118]
Образование путем взрывного клеточного лизиса (ИОМВ) Formation by cell explosive lysis			+ [141]		+ [129]
Внеклеточные микровезикулы грамположительных бактерий, образованные путем «баблинга» клетки и бактериальных аутолизисов Extracellular microvesicles of gram-positive bacteria formed by bubbling and bacterial autolysines	20-150 [71, 78]	Транспортные белки, белки устойчивости к антибиотикам, цитоплазматические, рибосомальные белки, токсины, коагулазы [43, 79, 114] Transport proteins, antibiotic resistant proteins, cytoplasmic, ribosomal proteins, toxins, coagulases [43, 79, 114]	Насыщенные жирные кислоты, глицеролипиды [106] Saturated fatty acids, glycerolipids [106]	- [43]	+ [129]

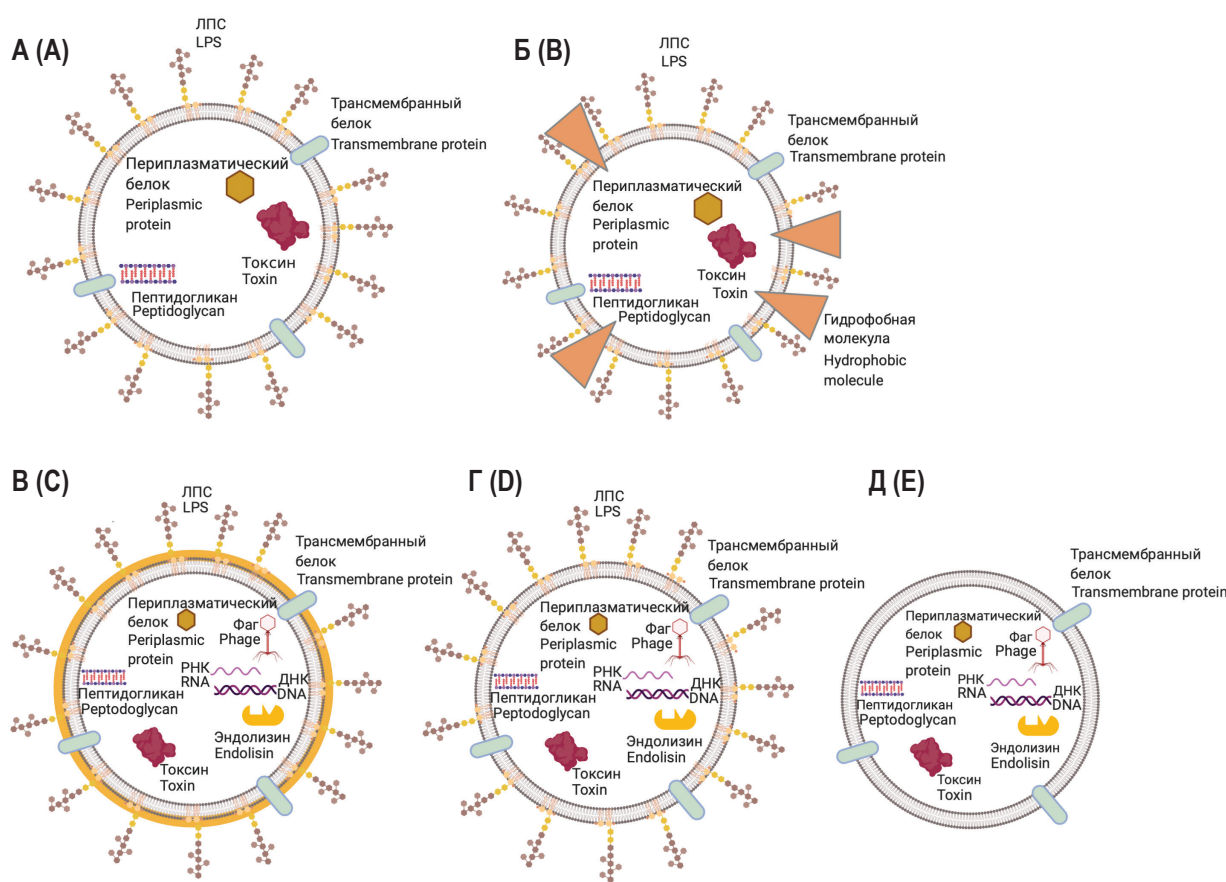


Рисунок 1. Типы бактериальных внеклеточных микровезикул

Примечание. А – бактериальная внеклеточная микровезикула, образованная путем выпячивания мембраны; Б – бактериальная внеклеточная микровезикула, образованная путем выпячивания мембраны и интеркаляции гидрофобных молекул; В – бактериальная внеклеточная микровезикула, с двойной мембраной, образованная путем взрывного клеточного лизиса; Г – бактериальная внеклеточная микровезикула, с однослойной мембраной, образованная путем взрывного клеточного лизиса; Д – бактериальная внеклеточная микровезикула, образованная путем «аблинга».

Figure 1. Types of bacterial extracellular microvesicles

Note. A, bacterial extracellular microvesicle generated by outer membrane blebbing; B, bacterial extracellular microvesicle generated by outer membrane blebbing and hydrophobic molecules intercalation; C, outer-inner membrane bacterial extracellular microvesicle generated by explosive cell lysis; D, outer membrane bacterial extracellular microvesicle generated by explosive cell lysis; E, bacterial extracellular microvesicle generated by cell bubbling death.

ровании биопленок, а также помогают получить питание в среде с недостатком питательных веществ [18, 32, 112].

Сигналинг

БМВ могут быть использованы для взаимодействия с соседними бактериями и модуляции микробного окружения. Такое взаимодействие позволяет координировать поведение бактерий с помощью сигнализации и увеличивает генетическое разнообразие бактерий за счет горизонтального переноса генов [36, 39, 40, 107, 113].

Важно отметить, что сигналы могут передаваться между клетками через микровезикулы, и ответная реакция будет возникать только в клетках, которые контактируют с БМВ. При этом сигнальные молекулы хорошо защищены и скон-

центрированы, поскольку доставляются целевым клеткам в едином комплексе [128].

Транспорт

Микровезикулы позволяют адресно доставлять вещества-эффекторы, а иногда и несколько веществ одновременно в высоких концентрациях, в том числе дистантно [11]. БМВ обеспечивают возможность устойчивого существования секретируемых бактериальных липидов, мембранных белков и других гидрофобных молекул, а также являются защитным средством, с помощью которого белки могут транспортироваться по крови, несмотря на наличие протеолитических ферментов [79].

Стрессовый ответ

Было показано, что образование БМВ связано с бактериальным стрессовым ответом, а уровень

везикуляции повышается в периоды бактериального стресса, например во время колонизации тканей хозяина, образования биопленок [85]. Это позволяет бактериям получить конкурентное преимущество в смешанной культуре за счет способности уничтожать конкурирующие штаммы, а также способствует удалению молекул, размер которых превышает размеры пор цитоплазматической мембраны [143].

Вирулентность

Внеклеточные продукты патогенных микроорганизмов часто ассоциируются с острой инфекцией и необходимы для максимальной вирулентности, которая достигается благодаря некоторым характеристикам внеклеточных везикул [18, 25, 135].

Приобретение питательных веществ

Образование БМВ может давать преимущества для роста популяции смешанных бактерий в условиях ограниченного питания [105]. БМВ могут содержать ферменты, способствующие усвоению питательных веществ. Например, аминокатазы *P. aeruginosa* могут быть секретруемыми продуктами как в свободном, так и в ассоциированном с везикулами виде [43]. В результате БМВ выделяют в окружающую среду аминокислоты, критичные для роста бактерий в микроокружении БМВ. Таким образом, с помощью БМВ, как способа межбактериальной кооперации, осуществляется накопление бактерий в тех компартментах, в которых могут накапливаться и БМВ, даже если место их образования было удаленным.

Образование и функционирование биопленок

БМВ являются ключевыми многофункциональными элементами биопленки и вносят вклад в ее формирование, коммуникацию, питание и защиту от антибиотиков и антибактериальных препаратов [18, 62, 131]. Кроме того, везикулы, высвобождаемые конкретным штаммом, могут вызвать развитие воспалительных реакций, что приводит к воздействию белков внеклеточного матрикса хозяина и увеличению содержания рецепторов поверхности эпителиальных клеток, которые являются необходимыми для колонизации другим штаммом [39].

Бактерии могут активно регулировать содержание БМВ для управления взаимодействием хозяин–патоген. Везикулы, содержащие белки и токсины и способные доставлять факторы вирулентности, активно взаимодействуют с клетками-мишенями в организме хозяина: гематопозитическими клетками и клетками иммунной системы, эпителиальными, эндотелиальными и другими клетками организма (рис. 2).

Механизм проникновения бактериальных БМВ в клетку включает в себя, помимо способности связывания с TLR2, возможность проникновения через домены мембраны, обогащенные липидами и холестерином, липидо-независимый

клатрин/кавеолин-опосредованный пиноцитоз, макропиноцитоз. Далее БМВ мигрируют к раннему эндосомальному антигену и взаимодействуют с нуклеотид-связывающим олигомеризационным доменом (NOD1), что опосредует активацию транскрипционных факторов – ядерного фактора-κВ (NF-κВ) или белка-активатора (AP-1) и адаптерного белкового рецептора (RIP2) [50, 68]. Обнаружение и деградация внутриклеточных везикул приводит к образованию воспалительного ответа, сопровождаемого выработкой цитокинов и хемокинов [20, 67].

Еще один механизм межклеточного транспорта и проникновения в клетку, описанный ранее для бактериальных клеток, эукариотических внеклеточных и внутриклеточных везикул, оргanelл, прионов, вирусов и РНК, может быть актуален и для бактериальных БМВ [55, 63, 87]. Известно, что многие типы эукариотических клеток – макрофаги, Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки, эпителиальные, эндотелиальные клетки, а также клетки нервной системы образуют между собой сети, состоящие из нанотрубочек [94, 101]. Эти сети представляют собой растянутые структуры, состоящие из актина/актина и тубулина и сильно варьируются по длине и толщине. Описано два типа нанотрубочек: толстые (400-1000 нм в диаметре) и тонкие (100-300 нм в диаметре) [44]. Было показано, что тонкие трубочки опосредуют захват и АТФ-зависимый транспорт бактериальных клеток в макрофаги, а тонкие обеспечивают транспорт везикул, эндосом, лизосом, митохондрий [49, 93]. Патогены используют туннельные нанотрубочки для диссеминации и распространения факторов вирулентности [74]. Поэтому неудивительно, что одним из факторов, индуцирующих их образование, является бактериальный токсин – ЛПС. Однако особый интерес представляет тот факт, что факторы иммунной защиты организма хозяина – провоспалительные цитокины TNFα и интерферон γ были также приспособлены для выполнения той же функции распространения вирулентности, что и ЛПС [74]. Таким образом, ключевые компоненты иммунной защиты «похищаются» бактериальными БМВ для обеспечения межбактериальной сигнализации по туннельным нанотрубочкам между клетками, переноса токсины, сигнальные молекулы и другие «грузы».

Взаимодействие бактериальных внеклеточных микровезикул с иммунной системой

Защитная система организма обеспечивается двумя системами иммунитета – врожденным иммунитетом и адаптивным (приобретенным, специфическим) иммунитетом. Реакции врожденного иммунитета активируются через рецепторы распознавания молекулярных паттернов (структур) – (Pathogen-recognizing receptors, PRR). Наиболее охарактеризованными примерами являют-

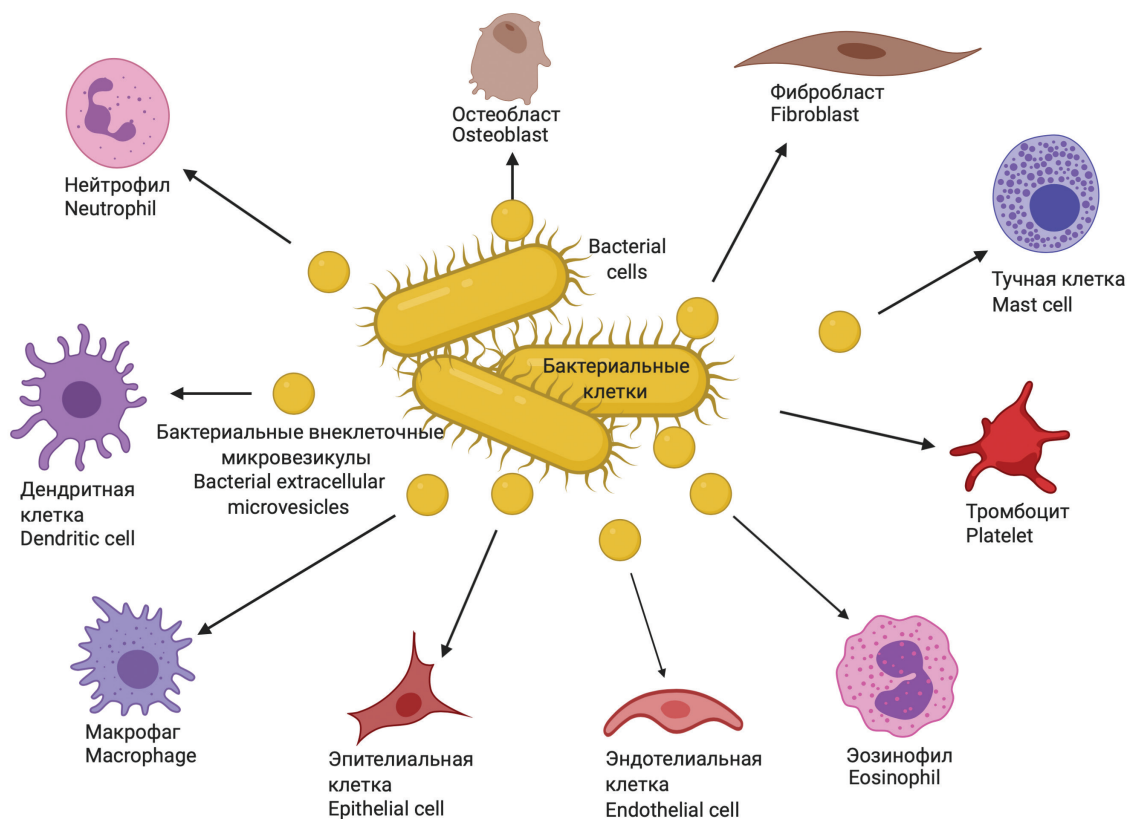


Рисунок 2. Взаимодействие бактериальных внеклеточных микровезикул с различными мишенями в организме человека

Figure 2. Interaction of bacterial extracellular microvesicles with various targets in the human body

ся Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), связывающие и олигомеризационные домены (NOD)-подобные рецепторы (Nod-like receptors, NLR), которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) от инфекционных агентов, или связанные с повреждением молекулярные паттерны (danger-associated molecular patterns, DAMP), высвобождающиеся из погибающих клеток [46, 77, 108, 120]. Исследования показали, что ЛПС воспринимается рецепторным комплексом TLR4/CD14/MD2, вызывая провоспалительный ответ, а фекальные БМВ, введенные в брюшную полость мышей, индуцировали местное и системное воспаление (в том числе в легких); этот процесс регулировался TLR2 и TLR4 [43, 96]. Исследование везикул сальмонеллы, бифидобактерий и лактобацилл, также продемонстрировало вовлеченность TLR2 и TLR4 в антибактериальный иммунный ответ [82, 135].

Взаимодействие с нейтрофилами

Характер взаимодействия бактериальных БМВ с нейтрофилами определяется составом переносимых ими молекул. Впервые было показано, что везикулы, выделенные *Streptococcus pyogenes* в ответ на антимикробный пептид LL-37 вызывали повышение провоспалительной актив-

ности и выделение резистина и миелопероксидазы из нейтрофилов [133]. Стимуляция нейтрофилов человека везикулами *Neisseria meningitidis* приводит к образованию в них TNF α и IL-1 β , а также к повышению экспрессии CXCL8, CCL3 и CCL4, а везикулы *Acinetobacter baumannii* при подкожном введении у мышей вызывали активацию нейтрофилов и образование нейтрофильных инфильтратов [65, 81, 141]. Напротив, БМВ уропатогенной кишечной палочки содержат цитотоксический некротизирующий фактор 1-го типа (CNF1), который является бактериальным токсином, снижающим фагоцитарные и хемотаксические способности нейтрофилов [38]. Было продемонстрировано выраженное провоспалительное действие везикул *Moraxella catarrhalis* на линию эпителиальных клеток человека A549 и дегрануляцию нейтрофилов [17]. Везикулы *Staphylococcus aureus* оказывали мощное цитотоксическое действие на нейтрофилы *in vitro* после совместной инкубации, также было показано, что БМВ активировали нейтрофилы и индуцировали образование нейтрофильных ловушек [16]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) состоят из сети внеклеточных нитей ДНК, связывающих патогенных микробов. Гистоны и несколько нейтрофильных гранулярных белков,

связанных с каркасом ДНК, повреждают микроорганизмы, попавшие в ловушку. Было показано, что активные радикалы кислорода, генерируемые нейтрофильной оксидазой NADPH, необходимы для опосредованного высвобождения NET несколькими стимулами, в том числе многочисленными патогенными бактериями [104]. Везикулы *Histophilus somni* стимулируют образование таких ловушек нейтрофилами хозяина, что в конечном счете ведет к уничтожению патогена [58]. Однако в некоторых случаях бактерии находят способы избежать ловушек. Так, нуклеаза DeoC *Streptococcus mutans* разлагает NET и способствует распространению патогена вследствие ухода *S. mutans* от нейтрофил-индуцированной гибели [30].

Адаптивная иммунная система включает в себя Т- и В-клетки, несущие гораздо более широкий набор рецепторов против антигенных детерминант — эпитопов по сравнению с ограниченным набором рецепторов для PAMP, с расширенным потенциалом для наиболее высокоспецифичного распознавания микроорганизмов [48, 97]. Наивные Т-клетки не распознают антигены, и должны быть активированы посредством процесса, известного как презентация антигена. Во время презентации антигена, антиген-представляющие клетки (АПК), такие как дендритные клетки (ДК) или макрофаги, захватывают антигены, частично фрагментируют молекулы антигенов и нагружают процессированными фрагментами (антигенными эпитопами) молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) классов I и II для представления наивным CD8⁺ и CD4⁺Т-клеткам [21, 64, 130, 136].

Взаимодействие с дендритными клетками

БМВ воздействуют на ДК, индуцируя их созревание и облегчая презентацию антигенов, а также модулируя их цитокиновые реакции.

Показано, что БМВ *Bacteroides fragilis*, содержащая PSA, захваченные дендритными клетками, программируют толерогенные ДК продуцировать IL-10 для дифференцировки производящих IL-10 клеток CD25⁺FoxP3⁺Treg [19, 121].

Исследование механизма, с помощью которого дендритные клетки костного мозга реагируют на бактериальные молекулы ЛПС, полученные из внеклеточных везикул грамотрицательных бактерий, показало, что ЛПС активирует каспазу-11 цитозоля, что приводит клетку к гибели [134]. Ведущую роль в активации каспазы-11 *in vivo* играют гуанилат-связывающие белки (ГСБ), которые контролируют обработку макрофагами БМВ, содержащих ЛПС [45].

ГСБ связывают цитозолические везикулы путем прямого взаимодействия белка с ЛПС и усиливают активацию каспазы-11 и пироптоз. Возможно, ГСБ способны изменять структуру большой супермолекулы ЛПС и способствуют

специфическому взаимодействию между молекулами липида-А и рецепторами каспаз [50].

В то же время другое исследование продемонстрировало, что БМВ, содержащие ЛПС, напротив, повышают жизнеспособность дендритных клеток костного мозга при функциональных концентрациях 10 нМ и вызывают не гибель, а созревание ДК с помощью ЛПС в составе БМВ благодаря TLR4-опосредованной передаче сигналов через адаптерный белок MyD88 [35].

Было обнаружено, что инкубация ДК с БМВ *Porphyromonas gingivalis* приводила к экспрессии ГКГ класса II и костимулирующей молекулы CD86, что является показателем зрелости дендритных клеток. Везикулы стимулировали выработку IL-6, IL-8, IL-10 и TNF α , но не смогли индуцировать выделение цитокинов IL-1 β и IL-12p70. Ранее было показано, что после стимуляции ЛПС ДК продуцируют IL-10, и не исключено, что везикулы пневмококка способны к такому же эффекту [35].

Дендритные клетки играют важную роль в модуляции адаптивных иммунных реакций против *Helicobacter pylori*, а гемоксигеназа-1 (Hemoxygenase-1, HO-1) вовлечена в регуляцию функций ДК.

БМВ активировали сигналы транскрипционных факторов, таких как NF- κ B, AP-1, Nrf2. Подавление NF- κ B или Nrf2 привело к значительному снижению экспрессии HO-1, индуцированной БМВ. Последние увеличили фосфорилирование Akt и последующих участников сигнального механизма mTOR, таких как S6 киназа 1 (S6K1). Подавление Akt привело к ингибированию экспрессии Nrf2-зависимой HO-1. Кроме того, подавление mTOR было связано с ингибированием I κ B киназы (IKK), NF- κ B и экспрессии HO-1 в ДК, обработанных БМВ. Эти результаты позволили предположить, что везикулы, полученные из *H. pylori*, регулируют экспрессию HO-1 двумя различными путями: Akt-Nrf2 и mTOR-IKK-NF- κ B [76].

Везикулы *Salmonella typhimurium* способны стимулировать созревание дендритных клеток и поверхностную экспрессию CD86 и ГКГ II, их активационный потенциал и способность индуцировать провоспалительный ответ были штаммоспецифичны. Как было показано ранее для везикул штамма PhoP (штамма с фенотипом, имитирующим внутриклеточную фазу *S. typhimurium*) сниженная способность стимулировать созревание ДК не полностью зависит от TLR4 и связана как с молекулярными модификациями липида-А, так и с другими модификациями, показано также, что везикулы *Salmonella* содержат антигены, способные быть узнаваемыми CD4⁺Т-клеткам от мышей, ранее инфицированных *S. typhimurium* [82].

В то же время в некоторых случаях бактериальные везикулы ослабляют иммунный ответ на

копатогены, снижают способность дендритных клеток к созреванию и подавляют их антигенпрезентирующую функцию. Так, *Neisseria gonorrhoeae* подавляет индукцию CD4⁺Т-клеточную пролиферацию при помощи БМВ, содержащих белок PorB. Он характерен также других видов *Neisseria* и других грамотрицательных бактерий, и активирует сигнализацию хозяина Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) [103, 146].

Взаимодействие с макрофагами

Известно, что инфицированные микобактериями макрофаги высвобождают везикулы, которые могут индуцировать провоспалительную реакцию, активируя CD4⁺ и CD8⁺-клетки [14, 15, 22, 51, 145]. А при стимуляции макрофагов БМВ *Mycobacterium bovis* была увеличена экспрессия CD40, CD80, CD81, CD86 и особенно CD195. Кроме того, увеличилась секреция IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ и TNF α . Однако в отличие от прямой стимуляции клетками *M. bovis* уровень TGF- β 1 не был изменен при стимуляции БМВ [138]. Показано, что микровезикулы, мышей, инфицированных *Mycobacterium bovis*, имеют микобактериальные PAMP и являются иммуностимулирующими. Более того, БМВ, выделенные из инфицированных микобактериями клеток ТНР-1 *in vitro*, могут индуцировать продукцию IL-12p40 и TNF α , а также нейтрофильную и макрофаговую инфильтрацию при интраназальном введении в легкие мышей [23]. Данные, полученные при исследовании БМВ *Streptococcus pneumoniae*, позволяют предположить, что микровезикулы могут оказывать иммуномодулирующее действие. Индукция провоспалительных цитокинов везикулами зависит не столько от пневмолизина, сколько от других составляющих везикул, таких как липотейхоевые кислоты и липопротеины, связанные с мембраной-известные агонисты TLR2. БМВ связывают белки комплемента в сыворотке крови, способствуя уклонению бактериальных клеток от фагоцитоза, опосредованного комплементом [35]. БМВ, генерируемые *Pseudomonas aeruginosa*, способны индуцировать воспаление без экзогенного сигнала и активируют высвобождение IL-8 и выработку других воспалительных хемокинов и цитокинов из эпителиальных клеток. Это свидетельствует о том, что бактериальные БМВ играют значительную роль в патогенезе и иммунном ответе хозяина. При сравнении коллекционного, мультирезистентного и чувствительного штаммов *P. aeruginosa* было показано, что способность БМВ стимулировать TLR-рецепторы штаммоспецифична и зависит от PAMP, которые они несут, – различное содержимое и количество ЛПС обуславливает разную способность стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов [44]. БМВ чувствительного и лабораторного штаммов стимулировали экспрессию IL-8 and CXCL10, а БМВ мультирезистентного штамма

увеличивали экспрессию цитокинов TNF α , IL-6, IL-2, IL-1 β , IL-8, IL-12A, IL-10, IFN γ и CXCL10 также генов адаптивного иммунитета CD80, CD86 [110]. Кроме того, свободный ЛПС и ЛПС из везикул индуцирует реакции воспаления с участием разных сигнальных путей, через каспазу-4 и каспазу-5 соответственно. И можно предположить, что каспаза-4 и каспаза-5 по-разному распознают ЛПС в зависимости от его физической формы или способа доставки в клетку [28]. БМВ грамположительных бактерий, содержащие *in vivo* в месте заражения порообразующие токсины (холестерол-зависимые цитолизины), могут оказывать конкурирующее воздействие на макрофаги. При этом наблюдается баланс между провоспалительными (прямое связывание токсина с макрофагами, приводящее к выделению IL-1 β и HMGB1) и противовоспалительными (токсин везикул из соседних клеток, подавляет секрецию макрофагами TNF α) действиями [69]. В экспериментальной модели с использованием мышей было показано, что иммунизация менингококковой вакциной привела к увеличению IL-6 в сыворотке крови и значительному повышению регуляции простагландин-синтезирующих ферментов в тканях головного мозга [119]. На активированных макрофагах человека (U937) была продемонстрирована иммуномодулирующая способность бактериальных БМВ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aga) – патогена, вызывающего агрессивный парадонтит. Исследования показали активность внеклеточной РНК (вкРНК), содержащейся в бактериальных везикулах и ее участие в регуляции генов хозяина, а также продукции TNF α через сигнальные пути TLR8 и NF- κ B [56, 83]. Более того, при внутрисердечном введении у мышей везикулы Aga успешно преодолевали гематоэнцефалический барьер и попадали в мозг и вкРНК-грузы увеличивали экспрессию TNF α в мозге мышей. Можно заключить, что микровезикулы и вкРНК не только влияют на иммунные реакции, но, благодаря способности проходить через гематоэнцефалический барьер, могут индуцировать нейровоспалительные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера [56].

Взаимодействие бактериальных микровезикул с клетками хозяина в зависимости от типа клетки-мишени, вида бактерий и количества везикул может привести к различным ответам: неиммуногенным, провоспалительным или цитотоксическим [98, 142] (рис. 3).

Множество данных свидетельствует о способности БМВ стимулировать иммунный ответ. Однако в ряде случаев выделение БМВ является механизмом его подавления, что способствует развитию вторичных бактериальных инфекций и выживанию патогена внутри хозяина. Обработка клеток ТНР-1 везикулами *Brucella abortus* при

стимуляции $IFN\gamma$ значительно снизила индуцирующий эффект этого цитокина на экспрессию ГКГ-II. БМВ индуцировали дозозависимое повышение экспрессии ICAM-1 на клетках THP-1 и увеличение адгезии этих клеток к клеткам эндотелия человека. Таким образом, микровезикулы *B. abortus* способствуют захвату этих бактерий человеческими моноцитами, а также понижают врожденный иммунный ответ этих клеток на бруцеллезную инфекцию [102]. Везикулы *P. gingivalis* способны индуцировать секрецию как провоспалительных, так противовоспалительных цитокинов, протеолитически расщеплять молекулы CD14 на поверхности макрофагов и подавлять экспрессию антигенов лейкоцитов человека – молекул HLA-DR на клетках сосудистого эндотелия, ограничивая тем самым антиген-представляющие функции ГКГ II класса при индукции адаптивного иммунитета; индукция с помощью БМВ толерантности к ЛПС помогает хозяину минимизировать воспалительные повреждения, вызванные высокими концентрациями бактериальных микровезикул при длительном или многократном воздействии; однако она же способствует выживанию бактерий [32, 42, 65]. Кроме того, постоянное воздействие везикул вызывает

недостаточность продукции $TNF\alpha$, что снижает напряженность врожденного иммунитета, направленного на обнаружение микроорганизмов и, таким образом, представляет собой возможную стратегию локального иммунного уклонения *P. gingivalis*; при этом внеклеточная РНК, ассоциированная с везикулами, подавляет синтез цитокинов в Т-клетках [32, 42, 92]. Установлено, что БМВ *Bacteroides vulgatus*, пересекая слой эпителиальной слизи и напрямую контактируя с клетками хозяина, опосредуют перекрестную толерантность посредством переноса различных Toll-подобных рецепторов, сочетаемую со способностью преодолевать физические барьеры и выступать посредником в толерантности к эндотоксину. БМВ также обеспечивает перекрестную толерантность в дендритных клетках путем доставки различных микробных лигандов в иммунные клетки. С помощью субклеточных продуктов – везикул – эти симбиотические штаммы предотвращают воспаление кишечника в организме хозяина [86]. Патоген дыхательных путей *M. catarrhalis* эндоцитируется и убивается В-клетками, в то время как бактериальные везикулы могут активировать В-клетки. Их активация начинается с кластеризации В-клеточных рецеп-

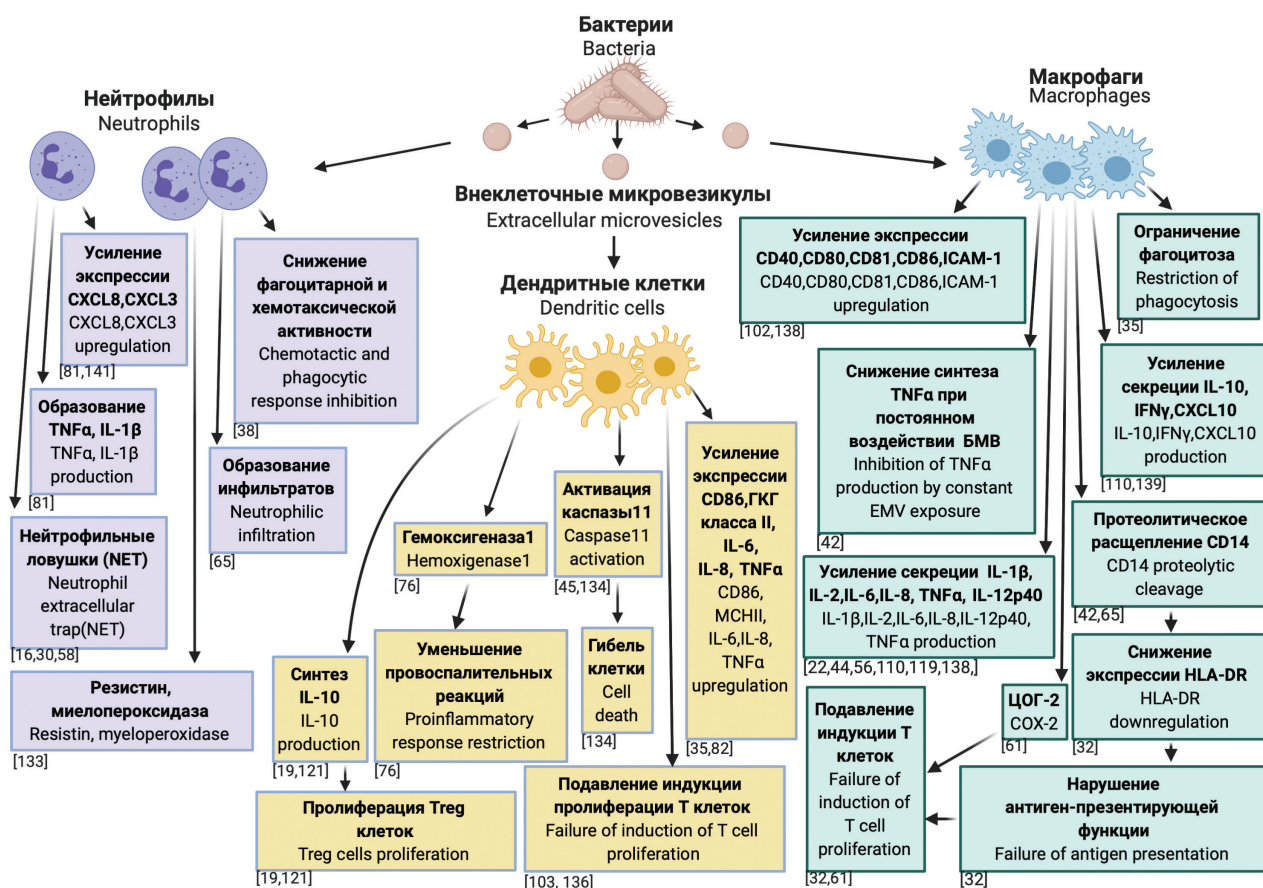


Рисунок 3. Иммуномодулирующие эффекты бактериальных внеклеточных микровезикул

Figure 3. Immunomodulatory effects of bacterial extracellular microvesicles

торов (BCR) IgD и мобилизации Ca²⁺ с последующим захватом BCR комплекса внутрь клетки. В дополнение к IgD BCR были обнаружены TLR9 и TLR2. Было выделено два важных компонента везикул, необходимые для активации В-клеток: MID и метилированные CpG-ДНК. Везикулы, содержащие MID, связанный с активированными тонзиллярными CD19⁺ IgD⁺ лимфоцитами, приводят к продукции IL-6 и IgM В-клетками в дополнение к увеличению плотности маркеров поверхности (HLA-DR, CD45, CD64 и CD86), в то время как MID-дефицитным везикулам не удается активировать В-клетки. ДНК, ассоциированная с микровезикулами, индуцировала полную активацию В-клеток вследствие активации рецептора ДНК – TLR9. Таким образом, патоген использует везикулы, избегая прямого взаимодействия с клетками хозяина, и перепрограммирует иммунный ответ в сторону иммуносупрессии, сдерживая избыточные воспалительные реакции [99].

Ингибирование Т-клеток

Внеклеточные везикулы *H. pylori* являются мощным стимулятором иммунных клеток человека, вызывающим пролиферацию и высвобождение высоких концентраций как провоспалительных (IL-6), так и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. В то же время БМВ приводят к ингибции пролиферации Т-клеток, причем не столько путем апоптоза [139], сколько за счет индукции экспрессии циклооксигеназы-2 в моноцитах, причем независимо от наличия токсина [61]. Показано, что белки Ора, входящие в состав везикул *N. meningitidis*, связывают иммунорецепторный тирозин-ингибирующий мотив-содержащий коингибирующий рецептор CEACAM1. При обработке CD4⁺ Т-лимфоцитов везикулами от Ора-экспрессирующих бактерий их активация и пролиферация в ответ на различные раздражители были остановлены. Этот иммуносупрессивный эффект предполагает, что локализованная инфекция создает «зону торможения» в результате диффузии мембранных кровоточений в окружающие ткани и демонстрирует, что вакцины на основе везикул должны быть разработаны на основе штаммов, которые не имеют CEACAM1-связывающих вариантов Ора [84, 103]. В экспериментах с трансгенными мышами и везикулами менингококка было показано, что хотя титр антител IgG был одинаковым у обеих линий мышей, титры антител IgG, специфичные для очищенного белка ОраJ, были значительно ниже у мышей, экспрессирующих CEACAM1 человека, чем у нетрансгенных мышей [144].

В совокупности эти исследования показывают, что бактериальные везикулы играют важную роль, взаимодействуя с макрофагами/моноцитами, и действуют как провоспалительные, так и противовоспалительные медиаторы в зависимо-

сти от конкретного штамма микроорганизма и условий окружающей среды.

Взаимодействие бактериальных микровезикул с другими типами клеток

Взаимодействие с эпителиальными клетками

Бактериальные микровезикулы активно взаимодействуют с клетками эпителия, именно здесь происходит первый контакт патогена и клеток хозяина, вследствие чего инициируется первичная защитная реакция системы врожденного иммунитета. БМВ, секретируемые патогенными бактериями, содержат различные PAMP, такие как ЛПС, пептидогликаны, белки наружной и внутренней мембран, которые взаимодействуют с эпителиальными клетками в микроокружении, вызывая иммунные реакции во время колонизации бактерий.

A. baumannii – оппортунистический патоген, вызывающий различные виды инфекций, в том числе вентиляционную пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, кожные и раневые инфекции, парадонтит. БМВ, полученные из *A. baumannii* ATCC 19606T, индуцировали экспрессию генов провоспалительных цитокинов-интерлейкинов IL-1β и IL-6, хемокинов, IL-8, воспалительного белка-1α макрофага и хемоаттрактантного белка-1 моноцитов в эпителиальных клетках *in vitro* и *in vivo*, причем именно поверхностные белки бактериальных микровезикул ответственны за индукцию воспалительного ответа. Ранние воспалительные процессы, такие как вакуолизация, отслоение эпителиальных клеток и нейтрофильная инфильтрация, наблюдались в легких мышей, которым вводили БМВ *A. baumannii*; однако при введении везикул подкожно воспалительные реакции носили намного более выраженный характер. Ответ эпителия на БМВ *A. baumannii* может частично объяснить выраженность врожденного иммунного ответа при колонизации или ранней инфекции [65]. Эти данные подтверждают данные по изучению родственного патогена *Acinetobacter nosocomialis*, чьи БМВ были способны вызвать гибель эпителиальных клеток. Так, при обработке бактериальными БМВ эпителиальных клеток Her-2 наблюдали усиление транскрипции генов всех провоспалительных цитокинов, включая, IL-1β, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1α. Для оценки провоспалительного потенциала БМВ *in vivo*, последние вводили мышам интратрахеально, после окрашивания в образцах тканей наблюдали кровоизлияния и множественные инфильтраты нейтрофилов. Это убедительно свидетельствует о раннем воспалительном процессе и цитотоксическом эффекте БМВ на эпителиальные клетки [90]. Способность отслаивать эпителиальные клетки ротовой полости *in vitro* была также показана для везикул *P. gingivalis*, содержащих гингипаины [42].

Везикулы, высвобождаемые патогенными бактериями в кишечнике, могут взаимодействовать с эпителиальными клетками и, в конечном счете, вызывать воспаление [132]. Вакуолирующий цитотоксин VacA является фактором вирулентности, экспрессируемым 50-60% изолятов *H. pylori* [39], и индуцирует воспаление в эпителиальных клетках, способствуя высвобождению IL-8 [132, 139]. Показано, что протеазы возбудителя холеры *Vibrio cholerae* играют роль в патогенезе заболевания. *V. cholerae* секретируют Zn-зависимую протеазу гемагглютинина (HAP) и кальций-зависимую трипсиноподобную сериновую протеазу (VesC) с помощью системы секреции II типа (TIISS). Эти же протеазы секретируются вместе с наружными мембранными везикулами и в активной форме транспортируются в эпителиальные клетки кишечника человека. HAP, содержащаяся в БМВ, индуцирует апоптоз в клетках Int407 и энтеротоксический ответ у мышей, тогда как ассоциированная с везикулами VesC вызвала некроз в клетках Int407 и увеличение секреции IL-8 в эпителиальных клетках кишечника человека. Было также обнаружено, что сериновая протеаза VesC играет роль в кишечной колонизации штаммов холеры у взрослых мышей [89].

БМВ, продуцируемые грамотрицательными бактериями, могут быть распознаны TLR. Взаимодействие между микробиотой кишечника и TLR молекулами влияет на гомеостаз и иммунные реакции. Было показано, что уровни мРНК TLR2 не были изменены везикулами *B. fragilis*, однако они существенно увеличили экспрессию гена TLR4 при концентрации везикул 360 мкг/мл. Кроме того, везикулы *B. fragilis* уменьшали секрецию IFN γ и увеличивали синтез противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). Авторы заключили, что везикулы *B. fragilis* и *B. vulgatus* играют ключевую роль в коммуникации между микробиотой кишечника и хозяином, особенно в модуляции иммунной системы, выступая в качестве агентов, снижающих интенсивность иммунных реакций [19, 86].

Помимо эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, микровезикулы бактерий способны проникать в эпителий дыхательной системы. БМВ *M. catarrhalis*-возбудителя заболеваний дыхательных путей связываются с липидными доменами в альвеолярных эпителиальных клетках и проникают внутрь после взаимодействия с TLR2, вызывая провоспалительную реакцию и приводя к увеличению секреции IL-8 и экспрессии ICAM-1 [111].

Взаимодействие с эндотелиальными клетками

В ранних работах было показано, что *Borrelia burgdorferi* продуцирует внеклеточные везикулы, которые содержат белки наружной OspA и OspB и способны проникать в клетки эндотелия человека HUVEC [122]. Показано, что внекле-

точный термостабильный компонент везикул *N. meningitidis* играет важную роль в токсичности бактерии и способен разрушать клетки эндотелия *in vitro* [41].

P. gingivalis – один из основных патогенов, вызывающих пародонтит у человека. Его внеклеточные везикулы способны индуцировать острое воспаление, характеризующееся накоплением в соединительной ткани большого количества нейтрофилов. Этот клеточный ответ связан с экспрессией E-селектина и ICAM-1 сосудистыми эндотелиальными клетками. Показано также, что везикулы *P. gingivalis* обладают намного более выраженной инвазивной эффективностью в отношении клеток эндотелия (HUVEC), фибробластов десны человека (HGF) и кератоцитов человека (НОК) по сравнению с целыми бактериальными клетками [59]. Кроме того, БМВ этого патогена могут ограничивать воспалительный ответ, установлено, что IFN γ -зависимый синтез молекул ГКГ класса II ингибируется везикулами. Таким образом, везикулы *P. gingivalis* способны индуцировать и регулировать клеточные реакции, вовлеченные в воспаление, инициировать приобретенный иммунитет, ингибировать провоспалительные реакции [126]. Для БМВ *Escherichia coli* была показана способность индуцировать выработку эндотелиальными клетками человека IL-6, тканевого фактора, тромбомодулина, а также молекул адгезии P-селектина и E-селектина, что приводит к рекрутированию провоспалительных лейкоцитов, агрегации и коагуляции тромбоцитов. БМВ регулируют функциональную экспрессию ICAM-1, VCAM-1 на поверхности клеток микрососудистого эндотелия человека посредством активации NF- κ B, вызывают агрегацию нейтрофилов в эндотелии легких [73, 124, 125]. Известно, что некоторые токсины кишечной палочки существуют в свободной форме, а некоторые ассоциированы с выделением бактериальных везикул. Цитотоксический фактор некротизации-1 (CNF1), Rho GTPase-активирующий бактериальный токсин способствует инвазии, вызывающих менингит *E. coli* K1 микрососудистых эндотелиальных клеток мозга человека (НВМЕС), которые являются барьером между кровяным руслом и мозгом. Субклеточный локализационный анализ CNF1 показал, что YgfZ, периплазматический белок, способствует секреции CNF1 в БМВ. Также показано, что бактериальные микровезикулы переносят ДНК и РНК, участвуя в горизонтальном переносе генов [91, 140].

Гемолизин ЕНЕС (ЕНЕС-Hly), способный вызывать диарею и гемолитический уремический синдром в результате травмы микрососудистого эндотелия, существует в двух формах-свободной и ассоциированной с везикулами [24]. Было изучено биологическое воздействие токсина,

ассоциированного с везикулами, на микрососудистые эндотелиальные клетки головного мозга человека (НВМЕС) и кишечные эпителиальные клетки (Caco2), которые являются основными мишенями во время инфекции [13].

Токсин, связанный с БМВ, захватывается клетками НВМЕС и Caco-2 через динамически зависимый эндоцитоз БМВ и переносится с везикулами в эндолизосомальные компартменты. При подкислении эндосом и последующем снижении pH, ЕНЕС-Н1у выделяется из везикул, выходит из лизосом, благодаря своей порообразующей активности и атакует митохондрии. Это приводит к снижению трансмембранного потенциала митохондрий и транслокации цитохрома С в цитозоль, что свидетельствует о проницаемости мембран митохондрий ЕНЕС-Н1у. Последующая активация каспазы-9 и каспазы-3 приводит к апоптотической гибели клеток, о чем свидетельствуют фрагментация ДНК и конденсация хроматина [26].

Взаимодействие с тучными клетками

БМВ *Bifidobacterium longum* КАСС 91563 индуцировали апоптоз тучных клеток хозяина без влияния на Т-клеточный ответ и способны эффективно отменять развитие пищевой аллергии *in vivo* [70].

Взаимодействие с эозинофилами

Эозинофильный катионный белок (ЕСР), цитотоксический белок, содержащийся в гранулах эозинофилов, может способствовать различным воспалительным реакциям. Было обнаружено, что эозинофилы, обработанные везикулами *H. pylori*, высвобождали значительно больше ЕСР по сравнению с необработанными. Эозинофильная дегрануляция в ответ на БМВ *H. pylori* происходит по механизму, который зависит как от $\beta 2$ -интегрина CD11/CD18, так и ICAM-1 [75].

Взаимодействие с тромбоцитами

N. meningitidis способствуют тромбообразованию через повышенную агрегацию тромбоцитов и тромбоцитов-лейкоцитов, а везикулы *P. gingivalis* являются мощными индукторами агрегации тромбоцитов человека и мышей *in vitro* [88, 100, 118].

Взаимодействие с остеобластами и фибробластами

Как уже упоминалось, БМВ способны индуцировать воспалительные реакции в фибробластах десны человека [59, 60]. Кроме того, было установлено, что микровезикулы *A. actinomycetemcomitans* могут доставлять белки, в том числе биологически активный цитолетальный токсин (СДТ), в цитозоль клеток HeLa и фибробластов десны человека; показана роль БМВ в качестве индукторов активации NOD1-и NOD2-

зависимого NF- κ B цитоплазматического пептидогликана в клетках ТНР-1, НЕК293Т [127].

Показано также, что остеобласты и синовиальные клетки могут захватывать БМВ, что приводит к секреции GM-CSF и IL-6, которые вовлечены в воспалительные процессы, разрушение костей и тканей [87].

Последнее десятилетие число научных работ, посвященных роли бактериальных микровезикул в возникновении и развитии инфекционных заболеваний, а также механизмам взаимодействия клеток микроорганизма и макроорганизма, неуклонно растет.

Новые данные расширили наши знания в понимании биогенеза БМВ, транспортировки критических молекул, механизма проникновения БМВ в эукариотические клетки. Бактериальные микровезикулы активно взаимодействуют с различными типами клеток человеческого организма и способны модулировать иммунный ответ как путем активации провоспалительных механизмов, так и путем их подавления, уклонения от клеток иммунной системы. Это происходит в зависимости от конкретного штамма и условий среды. «Иммунное уклонение» позволяет родительским клеткам бактерий эффективно выживать в организме хозяина, усиливает их инвазивный потенциал, снижая при этом уровень чрезмерных воспалительных реакций, который может вредить обоим взаимодействующим участникам: одним (микроорганизму) – уничтожением, другим (макроорганизму) – излишней агрессивностью и силой реакций, вызывающих жизнеугрожающее повреждение тканей и органов (полиорганная недостаточность при сепсисе). Дальнейшие исследования этих механизмов позволят нам по-разному модулировать иммунный ответ, основываясь на нашей способности изменять состав везикул, и, следовательно, использовать весь потенциал технологии на основе микровезикул.

Способность БМВ переносить ДНК, РНК, белки и различные метаболиты, преодолевать гематоэнцефалический барьер позволяют по-новому взглянуть на ту роль, которую они играют в патогенезе неинфекционных воспалительных заболеваний, например таких, как болезнь Альцгеймера [45, 81, 112]. Дальнейший интерес могут представлять исследования взаимодействий бактериальных везикул и нервной системы. Известно, что бактерии принимают участие в развитии сепсис-ассоциированной энцефалопатии (SAE) и, хотя непосредственно бактериальных клеток в ликворе обнаружено не было, данные демонстрируют наличие микробных факторов: ЛПС, эндотоксинов, низкомолекулярных микробных метаболитов (продуктов микробной трансформации ароматических аминокислот), в центральной нервной системе [1]. Можно пред-

положить, что одной из движущих сил развития SAE и нарушения мозгового кровообращения является перенос факторов микробного патогенеза с помощью БМВ через гематоэнцефалический барьер. Поиск предикторов исхода септического осложнения и жизнеугрожающих состояний яв-

ляется актуальной и приоритетной задачей [2, 8, 10], поэтому еще одним перспективным направлением исследований БМВ может стать изучение способности микровезикул выступать в качестве диагностических биомаркеров и терапевтических инструментов [3, 9].

Список литературы / References

1. Белобородова Н.В., Острова И.В. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия // Общая реаниматология, 2017. Т. 13, № 5. С. 121-139. [Beloborodova N.V., Ostrova I.V. Sepsis-associated encephalopathy (Review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2017, Vol. 13, no. 5, pp. 121-139. (In Russ.)]
2. Копицына М.Н., Морозов А.С., Бессонов И.В., Писарев В.М. Методы определения бактериального эндотоксина в медицине критических состояний (обзор) // Общая реаниматология, 2017. Т. 13, № 5. С. 109-120. [Kopitsyna M.N., Morozov A.S., Bessonov I.V., Pisarev V.M. Methods for Detection of Bacterial Endotoxin in Critical Care Medicine. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2017, Vol. 13, no. 5, pp. 109-120. (In Russ.)]
3. Луста К.А. Бактериальные мембранные внеклеточные нановезикулы: строение, биогенез, функции, использование в биотехнологии и медицине // Прикладная биохимия и микробиология, 2015. Т. 51, № 50. С. 485-493. [Lusta K.A. Bacterial outer membrane nanovesicles: structure, biogenesis, functions, and application in biotechnology and medicine (Review). *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya = Applied Biochemistry and Microbiology*, 2015, Vol. 51, no. 5, pp. 485-493. (In Russ.)]
4. Луста К.А., Козловский Ю.Е. Внеклеточные мембранные нановезикулы грамотрицательных бактерий *Aeromonas hydrophila* и *Aeromonas salmonicida* // Микробиология, 2011. Т. 80, № 4. С. 513-518. [Lusta K.A., Kozlovsky Yu.E. Outer membrane nanovesicles of gram-negative bacteria *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas salmonicida*. *Mikrobiologiya = Microbiology*, 2011, Vol. 80, no. 4, pp. 513-518. (In Russ.)]
5. Луста К.А., Кондашевская М.В. Участие внеклеточных мембранных нановезикул бактерий в патологических процессах // Вестник новых медицинских технологий, 2019. № 2. С. 148-157. [Lusta K.A., Kondashevskaya M.V. Bacterial outer membrane nanovesicles: involvement in pathogenesis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*, 2019, no. 2, pp. 148-157. (In Russ.)]
6. Медведева Е.С., Малыгина Т.Ю., Баранова Н.Б., Музыкантов А.А., Давыдова М.Н., Чернова О.А., Чернов В.М. Адаптация микоплазм к фторхинолонам: модуляция протеома и генотоксичность внеклеточных везикул *Acholeplasma laidlawii* // Ученые записки Казанского университета, 2017. Т. 159, № 2. С. 248-261. [Medvedeva E.S., Malygina T.Yu., Baranova N.B., Mouzykantov A.A., Davydova M.N., Chernova O.A., Chernov V.M. Adaptation of mycoplasmas to fluoroquinolones: modulation of proteome and genotoxicity of extracellular vesicles of *acholeplasma laidlawii*. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta = Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta*, 2017, Vol. 159, no. 2, pp. 248-261. (In Russ.)]
7. Миллер Г.Г., Мухачев А.Я., Быковский А.Ф. Взаимосвязь клеточного микровезикулярного транспорта с персистенцией патогенов *in vitro* и *in vivo* // Микробиология, 2015. № 4. С. 63-70. [Miller G.G., Mukhachev A.Ya., Bykovsky A.F. interconnection between cell microvesicular transport and pathogens persistence *in vitro* and *in vivo*. *Mikrobiologiya = Microbiology*, 2015, no. 4, pp. 63-70. (In Russ.)]
8. Мороз В.В., Марченко Д.Н., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Овезов А.М., Лихванцев В.В. Периоперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств // Общая реаниматология, 2017. Т. 13, № 3. С. 6-12. [Moroz V.V., Marchenko D.N., Skripkin Yu.V., Zabelina T.S., Ovezov A.M., Likhvantsev V.V. Perioperative predictors of unfavorable outcome of vascular surgery. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2017, Vol. 13, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.)]
9. Самойлова Е.М., Кальсин В.А., Беспалова В.А., Девиченский В.М., Баклаушев В.П. Экзосомы: от биологии к клинике // Гены и клетки, 2017. Т. 12, № 4. С. 7-19. [Samoylova E.M., Kalsin V.A., Bepalova V.A., Devichensky V.M., Baklaushev V.P. Exosomes: from biology to clinics. *Geny i kletki = Genes and Cells*, 2107, Vol. 12, no. 4, pp. 7-19. (In Russ.)]
10. Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., Проценко Д.Н., Черпаков Р.А., Муллакаева Г.М., Козлов И.А. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование) // Общая реаниматология, 2019. Т. 15, № 4. С. 42-57. [Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Protsenko D.N., Cherpakov R.A., Mullakaeva G.M., Kozlov I.A. Epidemiology of sepsis in patients admitted to the intensive care unit of a multi-specialty hospital (Experimental study). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*, 2019, Vol. 15, no. 4, pp. 42-57. (In Russ.)]
11. Чернов В.М., Чернова О.А., Санчес-Вега Х.Т., Колпаков А.И., Ильинская О.Н. Микоплазменные контаминации клеточных культур: везикулярный трафик у бактерий и проблема контроля инфектогенов // *Acta naturae*, 2014. Т. 6, № 3 (22). С. 43-54. [Chernov V.M., Chernova O.A., Sanchez-Vega C.T., Kolkpakov A.I., Ilyinskaya O.N. Mycoplasma contamination of cell cultures: vesicular traffic in bacteria and infectogens control problems. *Acta naturae*, 2014, Vol. 6, no. 3 (22), pp. 43-54. (In Russ.)]
12. Acevedo R., Fernández S., Zayas C., Acosta A., Sarmiento M.E., Ferro V.A., Rosenqvist E., Campa C., Cardoso D., Garcia L., Perez J.L. Bacterial outer membrane vesicles and vaccine applications. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 121. doi: 10.3389/fimmu.2014.00121.

13. Aldick T., Martina Bielaszewska M., Zhang W., Brockmeyer J., Schmidt H., Friedrich A.W., Kim K.S., Schmidt M.A., Karch H. Hemolysin from shiga toxin-negative *Escherichia coli* O26 strains injures microvascular endothelium. *Microbes Infect.*, 2007, Vol. 9, no. 3, pp. 282-290.
14. Alvarez-Jiménez V.D., Leyva-Paredes K., Martínez M.G., Vázquez-Flores L., García-Paredes V.G., Campillo-Navarro M., Romo-Cruz I., Rosales-García V.H., Castañeda-Casimiro J., González-Pozos S., Hernández J.M., Wong-Baeza C., García-Pérez B.E., Ortiz-Navarrete V., Estrada-Parra S., Serafin-López J., Wong-Baeza I., Chacón-Salinas R., Estrada-García I. Extracellular vesicles released from *Mycobacterium tuberculosis*-infected neutrophils promote macrophage autophagy and decrease intracellular mycobacterial survival. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 272. doi: 10.3389/fimmu.2018.00272.
15. Anand P.K., Anand E., Bleck C.K.E., Anes E., Griffiths G. Exosomal Hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria. *PLoS ONE*, 2010, Vol. 5, no. 4, e10136. doi: 10.1371/journal.pone.0010136.
16. Askarian F., Lapek Jr J.D., Dongre M., Tsai C.M., Kumaraswamy M., Kousha A., Valderrama J.A., Ludviksen J.A., Cavanagh J.P., Uchiyama S., Mollnes T.E., Gonzalez D.J., Wai S.N., Nizet V., Johannessen M. *Staphylococcus aureus* membrane-derived vesicles promote bacterial virulence and confer protective immunity in murine infection models. *Front. Microbiol.*, 2018, Vol. 9, 262. doi: 10.3389/fmicb.2018.0026.
17. Augustyniak D., Roszkowiak J., Wiśniewska I., Skała J., Gorczyca D., Drulis-Kawa Z. Neuropeptides SP and CGRP diminish the moraxella catarrhalis outer membrane vesicle-(OMV-) triggered inflammatory response of human A549 epithelial cells and neutrophils. *Mediators Inflamm.*, 2018, Vol. 2018, pp. 4847205. doi: 10.1155/2018/4847205.
18. Avila-Calderón E.D., Araiza-Villanueva, M.G., Cancino-Diaz J.C., López-Villegas E.O., Sriranganathan N., Boyle S.M., Contreras-Rodríguez A. Roles of bacterial membrane vesicles. *Arch. Microbiol.*, 2015, Vol. 197, no. 1, pp. 1-10.
19. Badi S.A., Khatami S., Irani S., Siadat S.D. Induction effects of *bacteroides fragilis* derived outer membrane vesicles on *Toll like receptor 2*, *Toll like receptor 4* genes expression and cytokines concentration in human intestinal epithelial cells. *Cell J.*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 57-61.
20. Bauman S.J., Kuehn M.J. *Pseudomonas aeruginosa* vesicles associate with and are internalized by human lung epithelial cells. *BMC Microbiol.*, 2009, Vol. 9, 26. doi: 10.1186/1471-2180-9-26.
21. Ben-Hur S., Biton M., Regev-Rudzki N. Extracellular vesicles: a prevalent tool for microbial gene delivery? *Proteomics*, 2019, Vol. 19, no. 1-2, e1800170. doi: 10.1002/pmic.201800170.
22. Bhatnagar S., Schorey J.S. Exosomes released from infected macrophages contain mycobacterium avium glycopeptidolipids and are proinflammatory. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, no. 35, pp. 25779-25789.
23. Bhatnagar S., Shinagawa K., Castellino F.J., Schorey J.S. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response *in vitro* and *in vivo*. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 9, pp. 3234-3244.
24. Bielaszewska M., Aldick T., Bauwens A., Karch H. Hemolysin of enterohemorrhagic *Escherichia coli*: Structure, transport, biological activity and putative role in virulence. *Int. J. Med. Microb.*, 2014, Vol. 304, no. 5-6, pp. 521-529.
25. Bielaszewska M., Rüter C., Bauwens A., Greune L., Jarosch K.A., Steil D., Zhang W., He X., Lloubes R., Fruth A., Kim K.S., Schmidt A., Dobrindt U., Mellmann A., Karch H. Host cell interactions of outer membrane vesicle-associated virulence factors of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: intracellular delivery, trafficking and mechanisms of cell injury. *PLoS Pathog.*, 2017, Vol. 13, no. 2, e1006159. doi: 10.1371/journal.ppat.1006159.
26. Bielaszewska M., Rüter C., Kunsmann L., Greune L., Bauwens A., Zhang W., Kuczius T., Kim K.S., Mellmann A., Schmidt M.A., Karch H. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* hemolysin employs outer membrane vesicles to target mitochondria and cause endothelial and epithelial apoptosis. *PLoS Pathog.*, 2013, Vol. 9, no. 12, e1003797. doi: 10.1371/journal.ppat.1003797.
27. Bishop D.G., Work E. An extracellular glycolipid produced by *Escherichia coli* grown under lysine limiting conditions. *Biochem. J.*, 1965, Vol. 96, pp. 567-576.
28. Bitto N.J., Baker P.J., Dowling J.K., Wray-McCann G., De Paoli A., Tran L.S., Leung P.L., Stacey K.J., Mansell A., Masters S.L., Ferrero R.L. Membrane vesicles from *Pseudomonas aeruginosa* activate the noncanonical inflammasome through caspase-5 in human monocytes. *Immunol. Cell Biol.*, 2018, Vol. 96, no. 10, pp. 1120-1130.
29. Bonnington K.E., Kuehn M.J. Protein selection and export via outer membrane vesicles. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014, Vol. 1843, no. 8, pp. 1612-1619.
30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, Vol. 303, no. 5663, pp. 1532-1535.
31. Caruana J.C., Scott A., Walper S.A. Bacterial membrane vesicles as mediators of microbe – microbe and microbe – host community interactions. *Front. Microbiol.*, 2020, Vol. 11, 432. doi: 10.3389/fmicb.2020.00432.
32. Cecil J.D., Sirisaengtaksin N., O'Brien-Simpson N.M., Krachler A.M. Outer membrane vesicle – host cell interactions. *Microbiol. Spectr.*, 2019, Vol. 7, no. 1, PSIB-0001-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.PSIB-0001-2018.
33. Chatterjee D., Chaudhuri K. Association of cholera toxin with *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles which are internalized by human intestinal epithelial cells. *FEBS Lett.*, 2011, Vol. 585, pp. 1357-1362.
34. Choi J.W., Kim S.C., Hong S.H., Lee H.J. Secretable small RNAs via outer membrane vesicles in periodontal pathogens. *J. Dent. Res.*, 2017, Vol. 96, no. 4, pp. 458-466.

35. Codemo M., Muschiol S., Iovino F., Nannapaneni P., Plant L., Wai S.N., Henriques-Normark B. Immunomodulatory effects of pneumococcal extracellular vesicles on cellular and humoral host defenses. *mBio*, 2018, Vol. 9, no. 2, e00559-18. doi: 10.1128/mBio.00559-18.
36. Cooke A.C., Nello A.V., Ernst R.K., Schertzer J.W. Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm membrane vesicles supports multiple mechanisms of biogenesis. *PLoS ONE*, 2019, Vol. 14, no. 2, e0212275. doi: 10.1371/journal.pone.0212275.
37. Dagnelie M.A., Corvec S., Khammari A., Dréno B. Bacterial extracellular vesicles: a new way to decipher host-microbiota communications in inflammatory dermatoses. *Exp. Dermatol.*, 2020, Vol. 29, no. 1, pp. 22-28.
38. Davis J.M., Carvalho H.V., Rasmussen S.B., O'Brien A.D. Cytotoxic necrotizing factor type 1 delivered by outer membrane vesicles of uropathogenic *Escherichia coli* attenuates polymorphonuclear leukocyte antimicrobial activity and chemotaxis. *Infect. Immun.*, 2006, Vol. 74, no. 8, pp. 4401-4408.
39. Deatherage B.L., Cookson B.T. Membrane vesicle release in bacteria, eukaryotes, and archaea: a conserved yet underappreciated aspect of microbial life. *Infect Immun.*, 2012, Vol. 80, no. 6, pp. 1948-1957.
40. Domingues S., Nielsen K.M. Membrane vesicles and horizontal gene transfer in prokaryotes. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2017, Vol. 38, pp. 16-21.
41. Dunn K.L., Virji M., Moxon E.R. Investigations into the molecular basis of meningococcal toxicity for human endothelial and epithelial cells: the synergistic effect of LPS and Pili. *Microb. Pathog.*, 1995, Vol. 18, no. 2, pp. 81-96.
42. Duncan L., Yoshioka M., Chandad F., Grenier D. Loss of lipopolysaccharide receptor CD14 from the surface of human macrophage-like cells mediated by porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles. *Microb. Pathog.*, 2004, Vol. 36, no. 6, pp. 319-325.
43. Ellis T.N., Kuehn M.J. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2010, Vol. 74, no. 1, pp. 81-94.
44. Ellis T.N., Leiman S.A., Kuehn M.J. Naturally produced outer membrane vesicles from *Pseudomonas aeruginosa* elicit a potent innate immune response via combined sensing of both lipopolysaccharide and protein components. *Infect. Immun.*, 2010, Vol. 78, no. 9, pp. 3822-3831.
45. Finethy R., Luoma S., Orench-Rivera N., Feeley E.M., Haldar A.K., Yamamoto M., Kanneganti T.D., Kuehn M.J., Coers J. Inflammasome activation by bacterial outer membrane vesicles requires guanylate binding proteins. *mBio*, 2017, Vol. 8, no. 5, e01188-17. doi: 10.1128/mBio.01188-17.
46. Fischer S. Pattern recognition receptors and control of innate immunity: role of nucleic acids. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2018, Vol. 19, no. 15, pp. 1203-1209.
47. Fleming A., Sampey G., Chung M.C., Bailey C., van Hoek M.L., Kashanchi F., Hakami R.M. The carrying pigeons of the cell: exosomes and their role in infectious diseases caused by human pathogens. *Pathog Dis.*, 2014, Vol. 71, no. 2, pp. 109-120.
48. Garcia K.C. Dual arms of adaptive immunity: division of labor and collaboration between B and T cells. *Cell*, 2019, Vol. 179, no. 1, pp. 3-7.
49. Gill S., Ryan Catchpole R., Forterre P. Extracellular membrane vesicles in the three domains of life and beyond. *FEMS Microbiol Rev.*, 2019, Vol. 43, no. 3, pp. 273-303.
50. Giordano N.P., Cian M.B., Dalebroux Z.D. Outermembrane lipid secretion and the innate immune response to Gram-negative bacteria. *Infect. Immun.*, 2020, IAI.00920-19. doi: 10.1128/iai.00920-19.
51. Giri P.K., Schorey J.S. Exosomes derived from M. Bovis BCG infected macrophages activate antigen-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells *in vitro* and *in vivo*. *PLoS ONE*, 2008, Vol. 3, no. 6, e2461. doi: 10.1371/journal.pone.0002461.
52. Go G., Lee J., Choi D.S., Kim S.S., Gho Y.S. Extracellular vesicle-mimetic ghost nanovesicles for delivering anti-inflammatory drugs to mitigate gram-negative bacterial outer membrane vesicle-induced systemic inflammatory response syndrome. *Adv. Healthc. Mater.*, 2019, Vol. 8, no. 4, e1801082. doi: 10.1002/adhm.201801082.
53. Guerrero-Mandujano A., Hernández-Cortez C.H., Ibarra J.A., Castro-Escarpullí G. The outer membrane vesicles: secretion system type zero. *Traffic.*, 2017, Vol. 18, no. 7, pp. 425-432.
54. Guidi R., Levi L., Rouf S. F., Puiac S., Rhen M., Frisan T. *Salmonella enterica* delivers its genotoxin through outer membrane vesicles secreted from infected cells. *Cell. Microbiol.*, 2013, Vol. 15, pp. 2034-2050.
55. Halász H., Ghadaksaz A.R., Madarász T., Huber K., Harami G., Tóth É.A., Osteikoetxea-Molnár A., Kovács M., Balogi Z., Nyitrai M., Matkó J., Szabó-Meleg E. Live cell superresolution-SIM imaging analysis of the intercellular transport of microvesicles and costimulatory proteins via nanotubes between immune cells. *Methods Appl. Fluoresc.*, 2018, Vol. 6, no. 4, 045005. doi: 10.1088/2050-6120/aad57d.
56. Han E.C., Choi S.Y., Lee Y., Park J.W., Hong S.H., Lee H.J. Extracellular RNAs in periodontopathogenic outer membrane vesicles promote TNF- α production in human macrophages and cross the blood-brain barrier in mice. *FASEB J.*, 2019, Vol. 33, no. 12, pp. 13412-13422.
57. Haurat M.F., Aduse-Opoku J., Rangarajan M., Dorobantu L., Gray M.R., Curtis M.A., Feldman M.F. Selective sorting of cargo proteins into bacterial membrane vesicles. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, no. 2, pp. 1269-1276.
58. Hellenbrand K.M., Forsythe K.M., Rivera-Rivas J.J., Czuprynski C.J., Aulik N.A. *Histophilus somni* causes extracellular trap formation by bovine neutrophils and macrophages. *Microb. Pathog.*, 2013, Vol. 54, pp. 67-75.
59. Ho M.H., Chen C.H., Goodwin J.S., Wang B.Y., Xie H. Functional advantages of porphyromonas gingivalis vesicles. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 4, e0123448. doi: 10.1371/journal.pone.0123448.
60. Ho M.H., Guo Z.M., Chunga J., Goodwin J.S., Xie H. Characterization of innate immune responses of human endothelial cells induced by porphyromonas gingivalis and their derived outer membrane vesicles. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2016, Vol. 6, 139. doi: 10.3389/fcimb.2016.00139.

61. Hock B.D., McKenzie J., Keenan J.I. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles inhibit human T cell responses via induction of monocyte COX-2 expression. *Pathog Dis.*, 2017, Vol. 75, no. 4. doi: 10.1093/femspd/ftx034.
62. Jan A.T. Outer membrane vesicles (OMVs) of gram-negative bacteria: a perspective update. *Front. Microbiol.*, 2017, Vol. 8, 1053. doi: 10.3389/fmicb.2017.01053.
63. Jash E., Prasad P., Kumar N., Sharma T., Goldman A., Seema Sehrawat S. Perspective on nanochannels as cellular mediators in different disease conditions. *Cell Commun. Signal.*, 2018, Vol. 16, 76. doi: 10.1186/s12964-018-0281-7.
64. Jensen P.E. Mechanisms of antigen presentation. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1999, Vol. 37, no. 3, pp. 179-186.
65. Jun S.H., Lee J.H., Kim B.R., Kim S.I., Park T.I., Lee J.C., Lee Y.C. *Acinetobacter baumannii* outer membrane vesicles elicit a potent innate immune response via membrane proteins. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 8, e71751. doi: 10.1371/journal.pone.0071751.
66. Kadurugamuwa J.L., Beveridge T.J. Natural release of virulence factors in membrane vesicles by *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of aminoglycoside antibiotics on their release. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997, Vol. 40, pp. 615-621.
67. Kaparakis-Liaskos M., Ferrero R.L. Immune modulation by bacterial outer membrane vesicles. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 6, pp. 375-387.
68. Kaparakis M., Turnbull L., Carneiro L., Firth S., Coleman H. A., Parkington H.C., le Bourhis L., Karrar A., Viala J., Mak J., Hutton M.L., Davies J.K., Crack P.J., Hertzog P.J., Philpott D.J., Girardin S.E., Whitchurch C.B., Ferrero R.L. Bacterial membrane vesicles deliver peptidoglycan to NOD1 in epithelial cells. *Cell. Microbiol.*, 2010, Vol. 12, no. 3, pp. 372-385.
69. Keyel P.A., Heid M.E., Salter R.D. Macrophage responses to bacterial toxins: a balance between activation and suppression. *Immunol. Res.*, 2011, Vol. 50, no. 2-3, pp. 118-123.
70. Kim J.H., Jeun E.J., Hong C.P., Kim S.H., Jang M.S., Lee E.J., Moon S.J., Yun C.H., Im S.H., Jeong S.G., Park B.Y., Kim K.T., Seoh J.Y., Kim Y.K., Oh S.J., Ham J.S., Yang B.G., Jang M.H. Extracellular vesicle-derived protein from bifidobacterium longum alleviates food allergy through mast cell suppression. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 137, no. 2, pp. 507-516.e8.
71. Kim J.H., Lee J., Park J., Gho Y.S. Gram-negative and Gram-positive bacterial extracellular vesicles. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2015, Vol. 40, pp. 97-104.
72. Kim O.Y., Park H.T., Dinh N.T.H., Choi S.J., Lee J., Kim J.H., Lee S.W., Gho Y.S. Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon- γ -mediated antitumor response. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, 626. doi: 10.1038/s41467-017-00729-8.
73. Kim J.H., Yoon Y.J., Lee J., Choi E.J., Yi N., Park K.S., Jaesung Park J., Lötvall J., Kim Y.K., Gho Y.S. Outer membrane vesicles derived from *Escherichia coli* up-regulate expression of endothelial cell adhesion molecules *in vitro* and *in vivo*. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 3, e59276. doi: 10.1371/journal.pone.0059276.
74. Kimura S., Hase K., Ohno H. The molecular basis of induction and formation of tunneling nanotubes. *Cell Tissue Res.*, 2013, Vol. 352, no. 1, pp. 67-76.
75. Ko S.H., Jeon J.I., Kim Y.J., Yoon H.J., Kim H., Kim N., Kim J.S., Kim J.M. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicle proteins induce human eosinophil degranulation via a β 2 integrin CD11/CD18-and ICAM-1-dependent mechanism. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, 301716. doi: 10.1155/2015/301716.
76. Ko S.H., Rho D.J., Jeon J.I., Kim Y.J., Woo H.A., Kim N., Kim J.M. Crude Preparations of *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles induce upregulation of heme oxygenase-1 via activating Akt-Nrf2 and mTOR-I κ B kinase-NF- κ B pathways in dendritic cells. *Infect. Immun.*, 2016, Vol. 84, no. 8, pp. 2162-2174.
77. Kotsias F., Cebrian I., Alloati A. Antigen processing and presentation. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.*, 2019, Vol. 348, pp. 69-121.
78. Kulkarni H.M., Jagannadham M.V. Biogenesis and multifaceted roles of outer membrane vesicles from Gram-negative bacteria. *Microbiology*, 2014, Vol. 160, pp. 2109-2121.
79. Kulp A., Kuehn M.J. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2010, Vol. 64, pp. 163-184.
80. Kunsmann L., Rüter C., Bauwens A., Greune L., Gluder M., Kemper B., et al. Virulence from vesicles: novel mechanisms of host cell injury by *Escherichia coli* O104:H4 outbreak strain. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 13252. doi: 10.1038/srep13252.
81. Lapinet J.A., Scapini P., Calzetti F., Pérez O., Cassatella M.A. Gene expression and production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta (IL-1beta), IL-8, macrophage inflammatory protein 1alpha (MIP-1alpha), MIP-1beta, and gamma interferon-inducible protein 10 by human neutrophils stimulated with group B meningococcal outer membrane vesicles. *Infect. Immun.*, 2000, Vol. 68, no. 12, pp. 6917-6923.
82. Laughlin R.C., Mickum M., Rowin K., Adams L.G., Alaniz R.C. Altered host immune responses to membrane vesicles from salmonella and gram-negative pathogens. *Vaccine*, 2015, Vol. 33, no. 38, pp. 5012-5019.
83. Lee H.J. Microbe-host communication by small RNAs in extracellular vesicles: vehicles for transkingdom RNA transportation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 6, 1487. doi: 10.3390/ijms20061487.
84. Lee H.S.W., Boulton I.C., Reddin K., Wong H., Halliwell D., Mandelboim O., Gorringer A.R., Gray-Owen S.D. Neisserial outer membrane vesicles bind the coinhibitory receptor carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 and suppress CD4⁺ T lymphocyte function. *Infect Immun.*, 2007, Vol. 75, no. 9, pp. 4449-4455.
85. MacDonald I.A., Kuehn M.J. Stress-induced outer membrane vesicle production by *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.*, 2013, Vol. 195, no. 13, pp. 2971-2981.

86. Maerz J.K., Steimle A., Lange A., Bender A., Fehrenbacher B., Frick J.S. Outer membrane vesicles blebbing contributes to *B. vulgatus* mpk-mediated immune response silencing. *Gut Microbes.*, 2018, Vol. 9, no. 1, pp. 1-12.
87. Maldonado R., Wei R., Kachlany S.C., Kazi M., Balashova N.V. Cytotoxic effects of kingella kingae outer membrane vesicles on human cells. *Microb. Pathog.*, 2011, Vol. 51, no. 1-2, pp. 22-30.
88. Mirlashari M.R., Hagberg I.A., Lyberg T. Platelet-platelet and platelet-leukocyte interactions induced by outer membrane vesicles from *N. meningitidis*. *Platelets.*, 2002, Vol. 13, no. 2, pp. 91-99.
89. Mondal A., Tapader R., Chatterjee N.S., Ghosh A., Ritam Sinha R., Koley H., Saha D.R., Chakrabarti M.K., Wai S.N., Pal A. Cytotoxic and inflammatory responses induced by outer membrane vesicle-associated biologically active proteases from vibrio cholerae. *Infect. Immun.*, 2016, Vol. 84, no. 5, pp. 1478-1490.
90. Nho J.S., Jun S.H., Oh M.H., Park T.I., Choi C.W., Kim S.I., Choi C.H., Lee J.C. *Acinetobacter nosocomialis* secretes outer membrane vesicles that induce epithelial cell death and host inflammatory responses. *Microb. Pathog.*, 2015, Vol. 81, pp. 39-45.
91. Németh A., Orgovan N., Sódar B.W., Osteikoetxea X., Pálóczi K., Szabó-Taylor K.E., Vukman K., Kittel A., Turiák L., Wiener Z., Tóth S., Drahos L., Vékey K., Horvath R., Buzás I. Antibiotic-induced release of small extracellular vesicles (exosomes) with surface-associated DNA. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 8202. doi: 10.1038/s41598-017-08392-1.
92. Olsen I., Taubman M.A., Singhrao S.K. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J. Oral Microbiol.*, 2016, Vol. 8, no. 1. doi: 10.3402/jom.v8.33029.
93. Önfelt B., Nedvetzki S., Benninger R.K.P., Purbhoo M.A., Sowinski S., Hume A.N., Seabra M.C., Neil M.A.A., French P.M.W., Davis D.M. Structurally Distinct membrane nanotubes between human macrophages support long-distance vesicular traffic or surfing of bacteria. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 12, pp. 8476-8483.
94. Osteikoetxea-Molnár A., Szabó-Meleg E., Tóth E.A., Oszvald A., Izsépi E., Kremlitzka M., Biri B., Nyitray L., Bozó T., Németh P., Kellermayer M., Nyitrai M., Matko J. The growth determinants and transport properties of tunneling nanotube networks between B lymphocytes. *Cell Mol Life Sci.*, 2016, Vol. 73, no. 23, pp. 4531-4545.
95. Orench-Rivera N., Kuehn M.J. Environmentally controlled bacterial vesicle-mediated export. *Cell. Microbiol.*, 2016, Vol. 18, no. 11, pp. 1525-1536.
96. Park K.S., Lee J., Lee C., Park H.T., Kim J.W., Kim O.Y., Kim S.R., Rådinger M., Jung H.Y., Park J., Lötvall J., Gho Y.S. Sepsis-like systemic inflammation induced by nano-sized extracellular vesicles from feces. *Front. Microbiol.*, 2018, Vol. 9, 1735. doi: 10.3389/fmicb.2018.01735.
97. Paust S., Senman B., von Andrian U.H. Adaptive immune responses mediated by natural killer cells. *Immunol. Rev.*, 2010, Vol. 235, no. 1, pp. 286-296.
98. Pathirana R., Kaparakis-Liaskos M. Bacterial membrane vesicles: biogenesis, immune regulation and pathogenesis. *Cell. Microbiol.*, 2016, Vol. 18, no. 11, pp. 1518-1524.
99. Perez Vidakovic M.L., Jendholm J., Mörgelin M., Månsson A., Larsson C., Cardell L.O., Riesbeck K. B Cell activation by outer membrane vesicles – a novel virulence mechanism. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, no. 1, e1000724. doi: 10.1371/journal.ppat.1000724.
100. Pham K., Feik D., Hammond B.F., Rams T.E., Whitaker E.J. Aggregation of human platelets by gingipain-R from porphyromonas gingivalis cells and membrane vesicles. *Platelets*, 2002, Vol. 13, no. 1, pp. 21-30.
101. Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Popkov V.A., Zorova L.D., Pevzner I.B., Zorov S.D., Jankauskas S.S., Babenko V.A., Sukhikh G.T., Zorov D.B. Intercellular signalling cross-talk: to kill, to heal and to rejuvenate. *Heart Lung Circ.*, 2017, Vol. 26, no. 7, pp. 648-659.
102. Pollak C.N., Delpino M.V., Fossati C.A., Baldi P.C. Outer membrane vesicles from brucella abortus promote bacterial internalization by human monocytes and modulate their innate immune response. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 11, e50214. doi: 10.1371/journal.pone.0050214.
103. Qigui Y., Chow E.C., McCaw S.E., Hu N., Byrd D., Amet T., Hu S., Ostrowski M.A., Gray-Owen S.D. Association of neisseria gonorrhoeae opa(CEA) with dendritic cells suppresses their ability to elicit an HIV-1-specific T cell memory response. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 2, e56705. doi: 10.1371/journal.pone.0056705.
104. Rada B. Neutrophil extracellular traps. *Meth. Mol. Biol.*, 2019, Vol. 1982, pp. 517-528.
105. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell. Biol.*, 2013, Vol. 200, no. 4, pp. 373-383.
106. Resch U., Tsatsaronis J.A., Le Rhun A., Stübiger G., Rohde M., Kasvandik S. A two-component regulatory system impacts extracellular membrane-derived vesicle production in group A streptococcus. *MBio*, 2016, Vol. 7, e00207-16. doi: 10.1128/mBio.00207-16.
107. Rivera J., Cordero R.J.B., Nakouzi A.S., Frases S., Nicola A., Casadevall A. Bacillus anthracis produces membrane-derived vesicles containing biologically active toxins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2010, Vol. 107, no. 44, pp. 19002-19007.
108. Roche P.A., Cresswell P. Antigen processing and presentation mechanisms in myeloid cells. *Microbiol. Spectr.*, 2016, Vol. 4, no. 3. doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0008-2015.
109. Rodrigues M., Fan J., Lyon C., Wan M., Hu Y. Role of extracellular vesicles in viral and bacterial infections: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Theranostics*, 2018, Vol. 8, no. 10, pp. 2709-2721.
110. Satarian F., Nejadstari T., Vaziri F., Davar Siadat S.D. Comparative study of immune responses elicited by outer membrane vesicles of different pseudomonas aeruginosa strains. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, Vol. 66, 101328. doi: 10.1016/j.cimid.2019.101328.

111. Schaar V., de Vries S.P.W., Vidakovic M., Bootsma H.J., Larsson L., Hermans P.W.M. Multicomponent *Moraxella catarrhalis* outer membrane vesicles induce an inflammatory response and are internalized by human epithelial cells. *Cell. Microbiol.*, 2010, Vol. 13, pp. 432-449.
112. Schertzer J.W., Whiteley M. Bacterial outer membrane vesicles in trafficking, communication and the host-pathogen interaction. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*, 2013, Vol. 23, no. 1-2, pp. 118-130.
113. Schetters S.T.T., Jong W.S.P., Horrevorts S.K., Kruijssen L.J.W., Engels S., Stolk D., Daleke-Schermerhorn M.H., Vallejo J.G., Houben D., Unger W.W.J., Den Haan J.M.M., Luirink J., Van Kooyk Y. Outer membrane vesicles engineered to express membrane-bound antigen program dendritic cells for cross-presentation to CD8⁺ T cells. *Acta Biomater.*, 2019, Vol. 91, pp. 248-257.
114. Schwechheimer C., Kuehn M.J. Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: biogenesis and functions. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2015, Vol. 13, no. 10, pp. 605-619.
115. Schwechheimer C., Kulp A., Kuehn M.J. Modulation of bacterial outer membrane vesicle production by envelope structure and content. *BMC Microbiol.*, 2014, Vol. 14, 324. doi: 10.1186/s12866-014-0324-1.
116. Schorey J.S., Cheng Y., Singh P.S., Smit V.L. Exosomes and other extracellular vesicles in host-pathogen. *EMBO Rep.*, 2015, Vol. 16, no. 1, pp. 24-43.
117. Schorey J.S., Harding C.V. Extracellular vesicles and infectious diseases: new complexity to an old story. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 4, pp. 1181-1189.
118. Sharma A., Novak E.K., Sojar H.T., Swank R.T., Kuramitsu H.K., Genco R.J. *Porphyromonas gingivalis* platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2000, Vol. 15, no. 6, pp. 393-396.
119. Sheerin D., O'Connor D., Dold C., Clutterbuck E., Attar M., Rollier C.S., Sadarangani M., Pollard A.J. Comparative transcriptomics between species attributes reactivity pathways induced by the capsular group B meningococcal vaccine, 4CMenB, to the membrane-bound endotoxin of its outer membrane vesicle component. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, 13797. doi: 10.1038/s41598-019-50310-0.
120. Sheldon I.M., Owens S.E., Lloyd Turner M. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract. *J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 119, pp. 67-73.
121. Shen Y., Giardino Torchia M.L., Lawson G.W., Karp C.L., Ashwell J.D. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection. *Cell Host Microbe*, 2012, Vol. 12, pp. 509-520.
122. Shoberg R.J., Thomas D.D. Specific adherence of *Borrelia burgdorferi* extracellular vesicles to human endothelial cells in culture. *Infect. Immun.*, 1993, Vol. 61, no. 9, pp. 3892-3900.
123. Singhrao S.K., Olsen I. Are *porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles microbullets for sporadic Alzheimer's disease manifestation? *J. Alzheimers Dis. Rep.*, 2018, Vol. 2, no. 1, pp. 219-228.
124. Soult M.C., Dobrydyneva Y., Wahab K.H., Britt L.D., Sullivan C.J. Outer membrane vesicles alter inflammation and coagulation mediators. *J. Surg. Res.*, 2014, Vol. 192, no. 1, pp. 134-142.
125. Soult M.C., Lonergan N.E., Shah B., Kim W.K., Britt L.D., Sullivan C.J. Outer membrane vesicles from pathogenic bacteria initiate an inflammatory response in human endothelial cells. *J. Surg. Res.*, 2013, Vol. 184, no. 1, pp. 458-466.
126. Srisatjaluk R., Doyle R.J., Justus D.E. Outer membrane vesicles of *porphyromonas gingivalis* inhibit IFN-gamma-mediated MHC class II expression by human vascular endothelial cells. *Microb. Pathog.*, 1999, Vol. 27, no. 2, pp. 81-91.
127. Thay B., Damm A., Kufer T.A., Wai S.N., Oscarsson J. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* outer membrane vesicles are internalized in human host cells and trigger NOD1- and NOD2-dependent NF- κ B activation. *Infect. Immun.*, 2014, Vol. 82, no. 10, pp. 4034-4046.
128. Toyofuku M., Nomura N. What will membrane vesicles (MVs) bring to bacterial communication? *Microbes Environ.*, 2017, Vol. 32, no. 3, pp. 185-187.
129. Toyofuku M., Nomura N., Eberl L. Types and origins of bacterial membrane vesicles. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019, Vol. 17, no. 1, pp. 13-24.
130. Tran F., Boedicker J.Q. Genetic cargo and bacterial species set the rate of vesicle-mediated horizontal gene transfer. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 8813. doi: 10.1038/s41598-017-07447-7.
131. Turnbull L., Toyofuku M., Hynen A.L., Kurosawa M., Pessi G., Petty N.K., Osvath S.R., Cárcamo-Oyarce G., Gloag E.S., Shimoni R., Omasits U., Ito S., Yap X., Monahan L.G., Cavaliere R., Ahrens C.H., Charles I.G., Nomura N., Eberl L., Whitchurch C.B. Explosive cell lysis as a mechanism for the biogenesis of bacterial membrane vesicles and biofilms. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, 11220. doi: 10.1038/ncomms11220.
132. Turner L., Bitto N.J., Steer D.L., Lo C., D'Costa K., Ramm G., Shambrook M., Hill A.F., Ferrero R.L., Kaparakis-Liaskos M. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicle size determines their mechanisms of host cell entry and protein content. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1466. doi: 10.3389/fimmu.2018.01466.
133. Uhlmann J., Rohde M., Siemens N., Kreikemeyer B., Bergman P., Johansson L., Norrby-Teglund A. LL-37 triggers formation of streptococcus pyogenes extracellular vesicle-like structures with immune stimulatory properties. *J. Innate Immun.*, 2016, Vol. 8, no. 3, pp. 243-257.
134. Vanaja S.K., Russo A.J., Behl B., Banerjee I., Yankova M., Deshmukh S.D., Rathinam V.A.K. Bacterial outer membrane vesicles mediate cytosolic localization of lps and caspase-11 activation. *Cell*, 2016, Vol. 165, no. 5, pp. 1106-1119.
135. van Bergenhenegouwen J., Kraneveld A.D., Rutten L., Kettelarij N., Garssen J., Vos A.P. Extracellular vesicles modulate host-microbe responses by altering TLR2 activity and phagocytosis. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 2, e89121. doi: 10.1371/journal.pone.0089121.

136. Velimirov B., Ranftler C. Unexpected aspects in the dynamics of horizontal gene transfer of prokaryotes: The impact of outer membrane vesicles. *Wien Med Wochenschr.*, 2018, Vol. 168, no. 11, pp. 307-313.
137. Wang J., Yao Y., Chen X., Wu J., Gu T., Tang X. Host derived exosomes-pathogens interactions: potential functions of exosomes in pathogen infection. *Biomed. Pharmacoter.*, 2018, Vol. 108, pp. 1451-1459.
138. Wang J., Yao Y., Xiong J., Wu J., Tang X., Li G. Evaluation of the inflammatory response in macrophages stimulated with exosomes secreted by *Mycobacterium avium*-infected macrophages. *Biomed. Res. Int.*, 2015, Vol. 2015, 658421. doi: 10.1155/2015/658421.
139. Winter J., Letley D., Rhead J., Atherton J., Robinson K. *Helicobacter pylori* membrane vesicles stimulate innate pro-and anti-inflammatory responses and induce apoptosis in Jurkat T cells. *Infect. Immun.*, 2014, Vol. 82, no. 4, pp. 1372-1381.
140. Yu H., Kim K.S. YgfZ contributes to secretion of cytotoxic necrotizing factor 1 into outer-membrane vesicles in *Escherichia coli*. *Microbiology*, 2012, Vol. 158, Pt 3, pp. 612-621.
141. Yu Y.J., Wang X.H., Fan C.G. Versatile effects of bacterium-released membrane vesicles on mammalian cells and infectious/inflammatory diseases. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2018, Vol. 39, no. 4, pp. 514-533.
142. Yoon H. Bacterial outer membrane vesicles as a delivery system for virulence regulation. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, Vol. 26, no. 8, pp. 1343-1347.
143. Yuana Y., Sturk A., Nieuwland R. Extracellular vesicles in physiological and pathological conditions. *Blood Rev.*, 2013, Vol. 27, no. 1, pp. 31-39.
144. Zariri A., van Dijken H., Hamstra H.J., van der Flier M., Vidarsson G., Van Putten J.M.P., Boog C.J.P., van den Dobbelen G., van der Ley P. Expression of human CEACAM1 in transgenic mice limits the opa-specific immune response against meningococcal outer membrane vesicles. *Vaccine*, 2013, Vol. 31, no. 47, pp. 5585-5593.
145. Zhang B., Yin Y., Lai R.C., Lim S.K. Immunotherapeutic potential of extracellular vesicles. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 518. doi: 10.3389/fimmu.2014.00518.
146. Zhu W., Tomberg J., Knilans K.J., Anderson J.E., McKinnon K.P., Sempowski G.D., Nicholas R.A., Duncan J.A. Properly folded and functional PorB from neisseria gonorrhoeae inhibits dendritic cell stimulation of CD4⁺ T cell proliferation. *J. Biol. Chem.*, 2018, Vol. 293, no. 28, pp. 11218-11229.

Авторы:

Шлыкова Д.С. — научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Писарев В.М. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Гапонов А.М. — к.м.н., заведующий лабораторией инфекционной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Тутельян А.В. — д.м.н., член-корр. РАН, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия

Authors:

Shlykova D.S., Research Associate, Laboratory of Molecular Mechanisms of Critical Illness, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology of Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

Pisarev V.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Critical Illness V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology of Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation; Leading Research Associate, D. Rogachev Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Gaponov A.M., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Infection Immunology, D. Rogachev Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Leading Research Associate, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

Tutelyan A.V., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Healthcare-Associated Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Поступила 19.06.2020

Отправлена на доработку 25.06.2020

Принята к печати 29.06.2020

Received 19.06.2020

Revision received 25.06.2020

Accepted 29.06.2020