

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В ФОРМИРОВАНИИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И УКЛОНЕНИИ ОТ ИММУННОГО НАДЗОРА

Плеханов К. Н., Моисеева А. М., Головкин А. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Головкин Алексей Сергеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: golovkin_a@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.10.2024
и принята к печати 09.12.2024

Резюме

В настоящее время антибиотикорезистентность представляет одну из растущих серьезных проблем мирового здравоохранения. Появляется все больше исследований, сообщающих о новых способностях бактерий уклоняться как от воздействия антибиотиков, так и от иммунного надзора макроорганизма. Одним из таких инструментов является использование бактериальных внеклеточных везикул, опосредующих выживаемость бактерий в условиях антибиотического и иммунного стресса. Цель настоящего обзора — проанализировать имеющиеся данные об участии бактериальных везикул в развитии антибиотикорезистентности и уклонении от иммунного надзора. Везикулы грамположительных и грамотрицательных бактерий имеют ряд структурных различий, а также отличные друг от друга механизмы реализации своих функций. Антибиотикорезистентность бактерий достигается за счет использования везикул как мишеней для антибиотиков, горизонтального переноса генов, удаления «клеточного мусора», а также переноса ферментов, разрушающих антибактериальные агенты. Реализуя стратегию уклонения от иммунного надзора, бактериальные везикулы могут участвовать в создании биопленок, провоцировать про- и противовоспалительные реакции, влиять на выделение цитокинов иммунными клетками, создавая для себя более выгодные условия для колонизации и развития. Таким образом, внеклеточные везикулы играют важную роль в реализации бактериями стратегий уклонения от иммунного надзора и антибиотикорезистентности. Однако все еще остаются малоизученными молекулярные механизмы развития различных реакций со стороны макроорганизма, а также процессы образования бактериальных везикул, что открывает возможности для дальнейших исследований.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, бактериальные внеклеточные везикулы, бактериальные инфекции, биопленки, горизонтальный перенос генов, иммунный стресс

Для цитирования: Плеханов К.Н., Моисеева А.М., Головкин А.С. Роль бактериальных внеклеточных везикул в формировании антибиотикорезистентности и уклонении от иммунного надзора. Трансляционная медицина. 2025; 12(1): 94-107. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-1-94-107. EDN: YSZLOU

BACTERIAL EXTRACELLULAR VESICLES: THEIR ROLE IN ANTIBIOTIC RESISTANCE AND IMMUNE EVASION

Kirill N. Plekhanov, Alesya M. Moiseeva, Alexey S. Golovkin

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexey S. Golovkin,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: golovkin_a@mail.ru

Received 29 October 2024; accepted
09 December 2024

Abstract

Antibiotic resistance is a rapidly escalating global healthcare crisis. Bacteria employ diverse strategies to evade both antibiotics and the host immune system. One of these tools is the use of bacterial extracellular vesicles that mediate bacterial survival under antibiotic and immune stress. This review analyzes the impact of bacterial extracellular vesicles on antibiotic resistance and immune evasion.

Bacterial extracellular vesicles of gram-positive and gram-negative bacteria have a number of structural differences, as well as different mechanisms for implementing their functions. Bacterial extracellular vesicles contribute to antibiotic resistance by acting as antibiotic targets, carrying resistance genes (horizontal gene transfer), and removing/degrading antibacterial agents. By implementing the strategy of evading immune surveillance, bacterial extracellular vesicles can participate in the formation of biofilms, provoke pro- and anti-inflammatory reactions, influence the secretion of cytokines by immune cells, creating more favorable conditions for colonization and development. Therefore, bacterial extracellular vesicles significantly contribute to bacterial survival under antibiotic and immune stress. However, the molecular mechanisms underlying bacterial extracellular vesicles biogenesis and host responses to bacterial extracellular vesicles remain poorly understood, highlighting the need for further research to combat antibiotic resistance and bacterial infections.

Key words: antibiotic resistance, bacterial extracellular vesicles, bacterial infections, biofilms, horizontal gene transfer, immune stress

For citation: Plekhanov KN, Moiseeva AM, Golovkin AS. Bacterial extracellular vesicles: their role in antibiotic resistance and immune evasion. Translational Medicine. 2025; 12(1): 94-107. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-1-94-107. EDN: YSZLOU

Список сокращений: АБ — антибиотик(и), АГ — антиген(ы), БВВ — бактериальные внеклеточные везикулы, БВНМ (ЕОМV) — взрывные везикулы наружной мембраны, БНВМВ (ЕОИМV) — взрывные наружно-внутренние мембранные везикулы, ВНМ (ОМV) — везикула наружной мембраны, ВЦМВ (ЕСМV) — взрывные цитоплазматические мембранные везикулы, ПГ — пептидогликан, ФНО (TNF- α) — фактор некроза опухоли альфа, CD — кластер дифференцировки, IL — интерлейкин, NOD — нуклеотид олигомеризующий домен, Omp — белок внешней мембраны, Th — Т-хелперы, TLR — Toll-like receptor (Toll-подобный рецептор).

Бактериальные внеклеточные везикулы (БВВ) — продуцируемые бактериями сферические наночастицы, размером 20–250 нм, заключенные в липидный бислой и содержащие в своем составе структуры, опосредующие важные функции [1–4]. В последнее время изучению БВВ уделяется значительное внимание: предполагают их активное участие в патогенезе инфекционных заболеваний и в реализации механизмов антибиотикорезистентности бактерий. Таким образом, понимание причин и условий продукции БВВ, участия их во взаимоотношениях с клетками макроорганизма, а также формирования устойчивости к антибактериальным препаратам открывает перспективы терапии целого ряда инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

Цель настоящего обзора — проанализировать имеющиеся данные об участии бактериальных везикул в развитии антибиотикорезистентности и уклонении микроорганизмов от иммунного надзора.

Механизмы образования бактериальных внеклеточных везикул

В зависимости от особенностей строения бактерий БВВ могут продуцироваться различными путями.

У грамотрицательных бактерий описано два основных механизма образования БВВ: блеббинг наружной мембраны и взрывной лизис клеток.

Блеббинг (пузырение) наружной мембраны

В настоящее время известно о четырех моделях высвобождения везикул по пути блеббинга:

1. Нарушение связывания наружной мембраны клеточной стенки бактерий с пептидогликаном (ПГ), при этом происходит выпячивание мембраны и организация ее в везикулы с захватом периплазматического содержимого [1–3, 5, 6] (рис. 1А).
2. Накопление белков в периплазматическом пространстве оказывает давление на мембрану изнутри. Это вызывает изменение в свойствах мембраны, вызывая ее искривление [2, 3, 5, 6] (рис. 1В).
3. Увеличение концентрации молекул искривления на мембране ведет к разрыву связей внешней мембраны и ПГ, что, в свою очередь, способствует образованию везикулы (например, у синегнойной

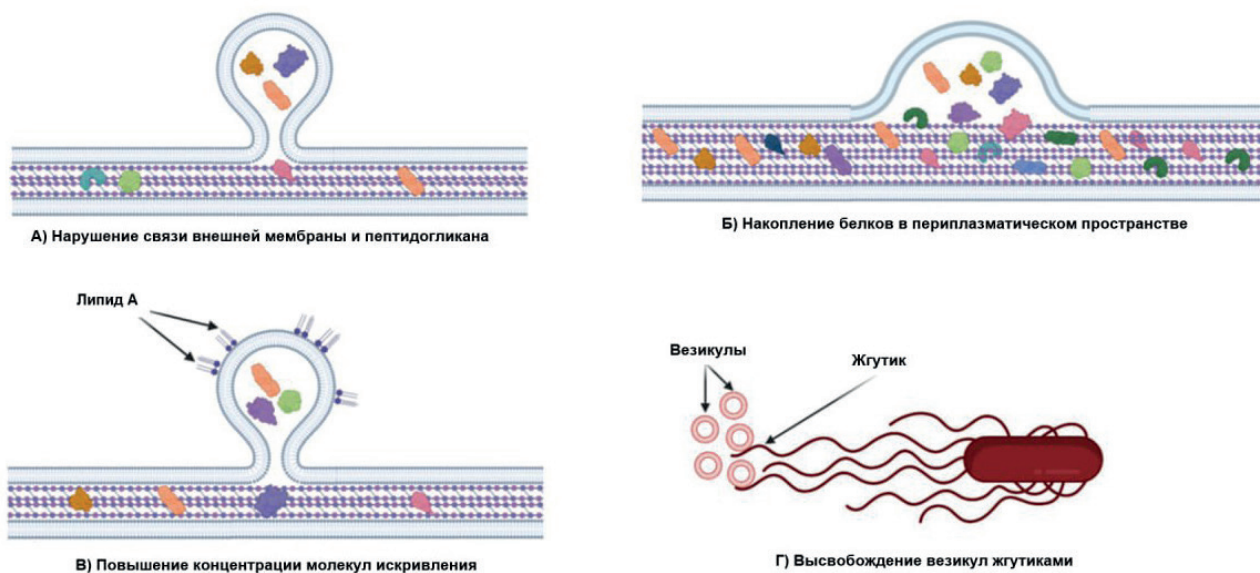


Рис. 1. Механизмы высвобождения бактериальных внеклеточных везикул

Примечание: Рисунок выполнен с использованием BioRender.com (2024).

Figure 1. Mechanisms of bacterial extracellular vesicle release

Note: Figure created using BioRender.com (2024).

палочки имеется небольшая молекула с хелатирующей и связывающей железо активностью, так называемый сигнал хинолона псевдомонады (англ. PQS — pseudomonas quinolone signal), которая связывается с липидом А и накапливает отрицательный заряд, изменяя кривизну мембраны пропорционально концентрации молекул [2, 5, 6] (рис. 1С).

4. Высвобождение БВВ жгутиками. Жгутики окружены оболочкой из внешней мембраны, и мембранные пузырьки, находящиеся вдоль жгутиков, могут выделяться при их вращении [3] (рис. 1D).

Взрывной лизис клеток

Данный механизм реализуется благодаря эндолизинам, аутолизинам или антибиотикам. Процесс заключается в высвобождении компонентов клетки в окружающую среду и организации их в везикулы. Такие объекты получили название — взрывные везикулы наружной мембраны (BBNM, англ. EOMV — explosive outer-membrane vesicle). Везикулы, имеющие двойной слой мембраны, называются наружно-внутренними мембранными везикулами (NBMB, англ. OIMV — outer-inner membrane vesicle). Они образуются в результате взаимного выпячивания наружной и внутренней цитоплазматической мембраны через поры в ПГ [7].

У грамположительных бактерий механизмы образования везикул не изучены полностью. На их формирование и состав влияют различные по природе стрессоры [1, 2]. Важно отметить, что образование везикул грамположительными бактериями происходит только у метаболически активных микроорганизмов [2]. Эндолизины профага, гидролазы бактерий, антибиотики способны образовывать поры в ПГ клеточной стенки грамположительных бактерий, через которые выталкивается цитоплазматическая мембрана. Такие везикулы могут содержать в себе цитоплазматические компоненты [2, 3, 5]. Было обнаружено, что для образования везикул грамположительные бактерии могут снижать концентрацию липопротеинов, что ведет к повышению тягучести мембраны и увеличенному образованию везикул [5].

Структура бактериальных внеклеточных везикул

Различия в структуре везикул грамотрицательных и грамположительных бактерий объясняются не только их биогенезом, но и строением микробной оболочки. В везикулах грамположительных микроорганизмов естественным образом будут отсутствовать компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, такие как липополисахарид (ЛПС), белки наружной мембраны и другие,

и, наоборот, присутствовать липотейхоевые кислоты клеточной стенки [2, 3, 5].

Существует два типа БВВ в зависимости от механизма их образования.

Везикулы В-типа образуются в результате блеббинга мембраны [1, 2, 7, 8]. У грамотрицательных бактерий чаще происходит блеббинг наружной мембраны, у грамположительных — вытеснение внутренней цитоплазматической мембраны через поры в клеточной стенке [1, 2, 7, 8]. При образовании везикул В-типа клетка сохраняет жизнеспособность [1, 2, 7, 8] (рис. 2).

Везикулы Е-типа образуются в результате лизиса клетки [1, 2, 7, 8]. Лизис микробной клетки происходит после активации умеренного фага и продукции им эндолизинов, действия антибиотиков или аутолизина [1, 2, 7, 8]. Данный тип везикул свойственен как грамотрицательным, так и грамположительным бактериям [1, 2, 7, 8]. При этом грамотрицательные бактерии полностью подвергаются лизису, а грамположительные оставляют после себя так называемые клетки-тени из-за массивной клеточной стенки [1, 2, 7, 8].

Таким образом, тип везикул зависит от свойств бактерии-продуцента и механизма образования [3, 5, 7, 8]. Разные типы везикул значительно отличаются по своему содержанию, что в дальнейшем обуславливает специфические реакции на них со стороны макроорганизма.

Везикулы наружной мембраны (ВНМ, англ. OMV — outer membrane vesicle) происходят из наружной мембраны грамотрицательных бактерий и образуются путем блеббинга [1, 5, 7, 8]. Такие везикулы сохраняют структуру микроорганизма, могут содержать белки наружной мембраны, а также различные факторы вирулентности, в том числе белки-порины, играющие важную роль в антибиотикорезистентности к бета-лактамам. Внутри везикул иногда наблюдаются компоненты, вытесненные из ПГ или цитоплазмы, например, неправильно свернутые белки, гидрофобные молекулы и другие компоненты, которые должны быть удалены из клетки [1, 5, 7, 8] (рис. 2).

Наружно-внутренние мембранные везикулы образованы наружной и внутренней цитоплазматической мембраной, в их состав входят как компоненты самих мембран (белки-порины, ферменты), так и содержимое периплазматического пространства и цитоплазмы: ДНК и РНК бактерий, токсины, факторы вирулентности, опосредующие функции везикул и их способы взаимодействия с макроорганизмом [1, 5, 7, 8] (рис. 2).

Цитоплазматические мембранные везикулы (ЦМВ, англ. CMV — cytoplasmic membrane

vesicle) — везикулы грамположительных бактерий, которые состоят из фрагмента цитоплазматической мембраны материнской клетки и могут содержать в себе цитозольные компоненты [1, 5, 7, 8] (рис. 2).

ВНМ, НВМВ и ЦМВ относятся к В-типу везикул. Аналогичные по структуре и компонентам взрывные везикулы Е-типа (ВВНМ, ВНВМВ, ВЦМВ), помимо названных выше составляющих, содержат фрагменты фагов, эндолизины, фаговые белки и ряд других литических компонентов [5, 7, 8].

Функции бактериальных внеклеточных везикул

БВВ являются универсальной консервативной системой секреции, распространяющей эффектор-ные молекулы в окружающую среду, передавая их

как другим бактериям, так и клеткам макроор-ганизма [1, 7, 8].

Они способны поддерживать жизнедеятель-ность бактерий разными способами: служить пере-носчиками факторов антибиотикорезистентности, формировать микробные биопленки и повышать адаптивные способности бактерий, подавлять ак-тивность системы иммунитета макроорганизма.

Модуляция иммунного ответа обеспечивается переносимыми в БВВ факторами вирулентности, лигандами для рецепторов клеток-хозяина, фер-ментами адгезии и инвазии. Доставка факторов агрессии при помощи БВВ может происходить не только по месту адгезии бактериальной клетки, но и в отдаленные участки макроорганизма, что способствует прогрессированию бактериальных

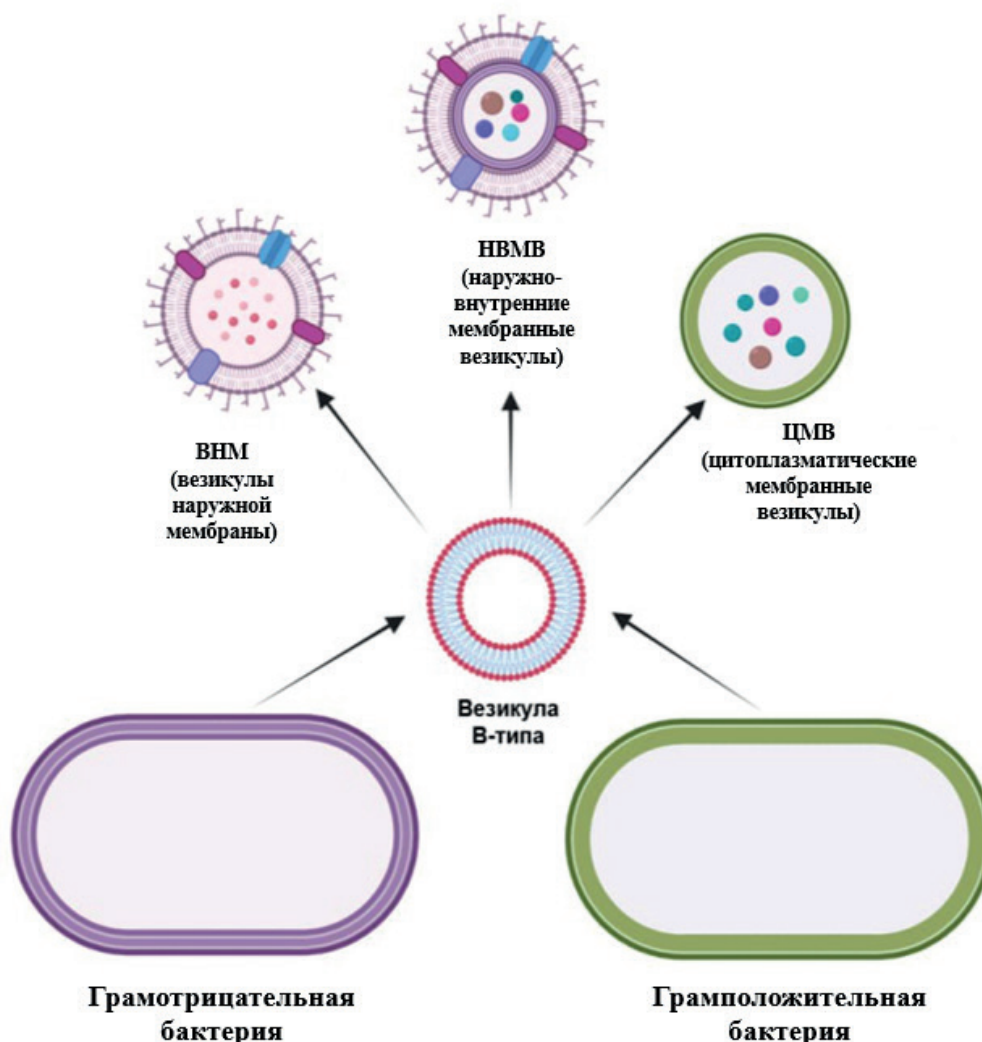


Рис. 2. Виды везикул В-типа

Примечание: Рисунок выполнен с использованием BioRender.com (2024).

Figure 2. Types of B-type vesicles

Note: Figure created using BioRender.com (2024).

инфекций [3, 9]. Было отмечено, что бактерии способны регулировать экспрессию факторов воспаления и выделение их с везикулами, что обуславливает прямое влияние на регуляцию иммунного ответа. Ферменты агрессии и инвазии, такие как коллагеназа, гиалуронидаза, сериновые протеазы и эксфолиативные токсины, помогают преодолевать физические барьеры [3, 9, 10] (рис. 3). На примере *Clostridium perfringens* было продемонстрировано, что бактерия, выделяя везикулы со специфическими белками, вызывает усиление секреции провоспалительных цитокинов, в особенности фактора некроза опухолей α (ФНО- α), клетками системы иммунитета [11, 12]. Вместе с тем, в другом исследовании наблюдали и обратные эффекты при взаимодействии везикул с клетками организма хозяина. В частности, везикулы *Borrelia burgdorferi* ингибировали выработку супероксида в нейронах, способствуя распространению возбудителя [12, 13].

Немалую роль играет инициация бактериями воспалительных реакций и регуляция активности клеток хозяина. Так, в исследовании, изучавшем влияние везикул грамположительной бактерии *Propionibacterium acnes* в формировании акнеподобных фенотипов, было выявлено, что везикулы, помимо стимулирования секреции провоспалительных цитокинов, нарушают регуляцию эпидермальной дифференцировки кератиноцитов, хотя молекулярные механизмы данных явлений изучены недостаточно [9, 14].

Первоначальная адгезия

Везикулы несут на себе специфические адгезины, лиганды и другие факторы, которые могут повышать проницаемость барьерных тканей организма для бактерий [3, 9]. Изменение проницаемости клеточных барьеров может быть связано как с их агрессивным разрушением (продукция ферментов агрессии, ассоциированных с везикулами, приводит к гибели клеток), так и опосредовано взаимодействием лигандов на поверхности везикул с рецепторами на мембране клеток, что приводит к нарушению межклеточных контактов [3, 9]. Так, было отмечено, что везикулы *Helicobacter pylori* несут на себе важный фактор вирулентности микроорганизма — цитотоксин CagA, который, в свою очередь, проникает в клетку, связывается с белком плотных контактов ZO-1, способствует повреждению цитоскелета и, как следствие, связи клеток друг с другом [3].

Определенные белки могут опосредовать адгезию бактериальных клеток к клеткам макроорганизма. Например, БВВ *Moraxella catarrhalis* несут патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) — белки MID и UspA1, троп-

ные к Toll-подобным рецепторам (англ. TLR — toll-like receptors) эпителиальных клеток альвеол. При таком взаимодействии рецептор TLR2 организует сборку липидных рафтов, особых участков мембраны, обогащенных гликосфинголипидами и холестерином, причем белок MID способствует адгезии бактерии, а UspA1 в основном нацелен на подавление секреции цитокинов [3, 9].

Бактерии способны изменять физиологические процессы, например, ингибировать мукоцилиарный клиренс в организме хозяина [3]. Некоторые виды используют везикулы, нагруженные антигеном, для провокации иммунной реакции организма и разрушения эпителиального барьера, что, в свою очередь, способствует усиленной колонизации [3].

Проникновение везикул в клетку макроорганизма

После адгезии бактериальные клетки могут продуцировать для последующей колонизации различные токсины, ферменты и другие макромолекулы, ассоциированные с везикулами. Токсины, обладающие цитотоксическим действием, доставляются в клетки-мишени посредством 5 механизмов:

1. слияния мембран везикул с мембраной клетки-мишени [3, 5, 7];
2. микропиноцитоза с образованием вогнутостей на поверхности мембраны клетки, реализующих за счет перестройки цитоскелета [3, 5, 7];
3. клатрин-зависимого эндоцитоза с образованием ямок на поверхности мембраны клетки-хозяина, окаймленных белком клатрином [3, 5, 7];
4. кавеолин-опосредованного эндоцитоза с аналогичным механизмом, но большей эффективностью в сравнении с клатрин-опосредованным [3, 5];
5. эндоцитоза, опосредованного липидными рафтами: данный вид независим от других белков и менее энергозатратен, однако кинетика механизма зависит от ЛПС и других молекул [3, 5, 7].

Важно отметить, что везикулы одного вида бактерий могут использовать разные механизмы проникновения в зависимости от различий в структуре самих везикул, в переносимом грузе на поверхности и внутри БВВ, а также от наличия определенных видов рецепторных молекул [3, 5].

Стратегии использования везикул в уклонении от иммунного надзора

БВВ дают большое преимущество бактериальным клеткам, обеспечивая различные формы взаимодействия бактерий с компонентами иммунной системы. Они направлены на уклонение от им-

мунного надзора, замедление элиминации патогена и колонизацию тканей [3, 5, 15]. В частности, БВВ могут стимулировать воспаление посредством активации макрофагов, эпителиальных клеток, нейтрофилов, а также презентацию антигена дендритными клетками, опосредуя формирование специфического иммунитета [3, 5, 15].

Эпителиальные клетки. Выше была описана адгезия БВВ к TLR2 эпителия альвеол и вызываемые при этом биологические эффекты. Кроме TLR, везикулы могут взаимодействовать с другими образ-распознающими рецепторами (OPR, англ. PRR — pattern recognition receptors) эпителиальных клеток [3, 5, 7, 15], что приводит к последующей продукции цитокинов [3, 5, 7]. Так, везикулы *Pseudomonas aeruginosa*, содержащие фрагменты пептидогликана, могут поглощаться эпителиальными клетками и взаимодействовать с рецепторами NOD-1, стимулировать выделение интерлейкинов (ИЛ), в частности хемокина ИЛ-8, и антимикробных пептидов, что ведет к усиленной элиминации патогенов.

Staphylococcus aureus посредством переноса ДНК и РНК в везикулах способен инициировать реакции, связанные с взаимодействием ПАМП с TLR7, TLR8, TLR9 [3, 5, 7].

Другое исследование показало, что грамположительные кокки *Enterococcus faecium* продуцировали везикулы в большем количестве в условиях антибиотического стресса, и их выделение вызывало продукцию провоспалительных цитокинов, а также они обладали цитотоксическим эффектом по отношению к используемым в исследовании клеточным линиям [12, 16]. Интересно и то, что везикулы, выделяемые бактериями, выращенными вне антибиотического стресса, имели иной протеом [12, 16], что предопределяло различие в оказываемых эффектах. Присутствие в структуре везикулы метиониновой тРНК ведет к снижению эффективности врожденной иммунной системы из-за ингибирования выделения эпителиальными клетками ИЛ-8 и, как следствие, снижению агрегации нейтрофилов и макрофагов в очаге инфекции [3, 5].

Была также описана способность *Helicobacter pylori* ингибировать секрецию цитокинов эпителиальными клетками желудка посредством аналогичного переноса малых некодирующих РНК (sncRNA) с помощью везикул [3, 5].

Макрофаги. Макрофаги одними из первых реагируют на вторжение чужеродных микроорганизмов. Они поглощают бактерии и их везикулы, опосредуя дальнейшие иммунные реакции. Известно, что некоторые бактерии используют макрофаги

в роли клеток-хозяев [3]. Проникая в клетки, они взаимодействуют с NOD-1 и NOD-2 рецепторами, обеспечивая продукцию провоспалительных цитокинов [3, 5]. Везикулы ранее упомянутых *S. aureus* и *P. aeruginosa* могут взаимодействовать с рецептором NLRP3 в макрофагах, запускать сборку инфламмосомы с продукцией ИЛ-1 и ИЛ-18 [3, 5]. Кроме того, везикулы могут стимулировать продукцию ИЛ-1 через TLR2 макрофагов [3, 5]. Важную роль играет и выделение самими макрофагами везикул, содержащих компоненты бактериальных клеток, что также стимулирует иммунный ответ [3, 5]. Везикулы инфицированных макрофагов могут содержать бактериальные компоненты и активировать дендритные клетки и другие макрофаги через TLR4, стимулируя выделение фактора некроза опухолей. Причем данный эффект свойственен только макрофагам, так как аналогичные везикулы инфицированных дендритных клеток не приводили к подобной активности [3, 5].

Везикулы менингококков *Neisseria meningitidis* могут стимулировать экспрессию костимулирующих молекул CD80 (англ. cluster of differentiation — кластер дифференцировки), CD86, молекул межклеточной адгезии ICAM-1, HLA-DR, что усиливает элиминацию патогена [3, 5]. Интересные результаты были продемонстрированы в исследовании с полирезистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*, который при применении имипиена увеличивал секрецию везикул с мембранной презентацией белка GroEL, что способствовало поглощению везикул макрофагами, активации в них программы пироптоза и выделению провоспалительных цитокинов и медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-18 и ФНО- α). Данный механизм приводил к более выраженному повреждению тканей [12, 17].

Помимо активации провоспалительных реакций бактериальные клетки могут выделять везикулы, замедляющие выведение патогенных бактерий из организма за счет ингибирования воспаления. Например, макрофаги, зараженные *Mycobacterium tuberculosis*, могут продуцировать экзосомы с бактериальными компонентами, одним из которых является липоарабиноманнан (ЛАМ) [3, 5, 18]. В совокупности эти экзосомы подавляют способность других макрофагов реагировать на интерферон- γ , ингибируют активацию CD4⁺ Т-клеток, а также подавляют экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II (ГКГ, англ. MHC — major histocompatibility complex) [3, 5, 18].

В другом исследовании сообщалось, что везикулы *Neisseria gonorrhoeae* и *P. aeruginosa* при взаимодействии с макрофагами могут вызывать у них апоптоз по митохондриальному пути [12, 19].

Противовоспалительные эффекты наблюдались у *Porphyromonas gingivalis*, которая выделяет с везикулами фермент — арг-гингипаин [3, 5]. Данная протеаза расщепляет корецептор CD14 на поверхности макрофагов, уменьшая при этом выработку ФНО, а сфинголипиды подавляют цитокиновые реакции в иммунных клетках [3, 5, 7].

Вместе с тем, несмотря на имеющиеся результаты, остаются малоизученными механизмы стимуляции БВВ про- и противовоспалительных реакций, которые, как предполагается, зависят от вида бактерии и стадии инфекционного процесса.

Дендритные клетки. Дендритные клетки играют очень важную роль в формировании иммунного ответа и во взаимодействии факторов адаптивного и врожденного иммунитета [3, 15].

Бактериальные внеклеточные везикулы *Bacteroides fragilis* стимулируют выделение провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-12), а везикулы *M. tuberculosis* повышают экспрессию МНС I, МНС II и костимуляторной молекулы для Т-клеток CD86 дендритными клетками [3, 15].

В зависимости от возбудителя и рецептора, с которым взаимодействуют БВВ, эффект может быть различным. Так, стрептококковые везикулы индуцировали выделение ИЛ-10, что приводило к снижению экспрессии МНС II, ингибированию презентации антигена и препятствовало дифференцировке Т-клеток [3, 15].

В другом исследовании сообщалось о роли везикул в формировании перекрестной антигенпрезентации CD8+ Т-клеткам [15, 20]. Была выдвинута гипотеза, что компоненты поверхности бактериальных везикул предпочтительнее активируют CD8+ Т-клетки, а внутреннее содержимое БВВ — CD4+ Т-клетки. Таким образом, вид везикулярного груза и его локализация играют важную роль в формировании иммунного ответа, влияют на активацию различных эффекторов и путей осуществления иммунной защиты [15, 21].

Нейтрофилы. Взаимодействие бактериальных везикул с нейтрофилами можно разделить на 2 направления: модуляция иммунного ответа и эффекты, связанные с нетозом.

1. Модуляция иммунного ответа (про- и противовоспалительное влияние).

Как и в случае с макрофагами, БВВ могут инициировать как про-, так и противовоспалительные эффекты при взаимодействии с нейтрофилами. Было отмечено, что при прямой стимуляции Toll-подобных рецепторов бактериальными везикулами могут выделяться провоспалительные цитокины ИЛ-1, ФНО, ИЛ-8, ИЛ-6 и др. [3, 5].

Так, БВВ *Acinetobacter baumannii* могут взаимодействовать с рецепторами TLR2 и TLR4, опосредуя при этом выделение ИЛ-6 [3, 5]. В других исследованиях введение БВВ *S. aureus* в дыхательные пути мышей приводило к выделению ФНО, ИЛ-12, ИЛ-6 в подавляющем большинстве через взаимодействие с TLR2, а повторный контакт приводил к инфильтрации легких, в первую очередь нейтрофилами, а также Т-хелперами 1 типа и Т-хелперами 17 типа [3, 5, 22].

С другой стороны, бактерии способны ингибировать реакции иммунного ответа, опосредованные нейтрофилами. Некоторые штаммы *Escherichia coli* продуцировали цитотоксический некротизирующий фактор 1 (ЦНФ1), который при переносе в везикулах к нейтрофилам ингибировал полимеризацию актина и кластеризацию рецептора комплемента, что приводило к снижению эффективности фагоцитоза [3, 5].

2. Эффекты, связанные с нетозом нейтрофила.

К данной группе можно отнести выделение везикул с упакованной в них ДНКазой, необходимой для разрушения нейтрофильных ловушек и избегания гибели бактерий в них [3, 5]. Такие везикулы продуцировались *P. aeruginosa*, *N. meningitidis* [3, 5].

Гуморальные факторы адаптивного иммунитета. Как было указано выше, БВВ могут взаимодействовать с дендритными клетками, опосредуя при этом реакции адаптивного иммунного ответа. На основании этого факта выдвигаются новые гипотезы, связанные с этиологией и механизмами развития различных заболеваний. Так, было высказано предположение, что везикулы *B. burgdorferi* участвуют в липидном обмене, перенося холестерин из мембраны клеток макроорганизма [5]. В клетки хозяина могут внедряться иммуногенные липиды везикул, провоцирующие образование специфических антител [5]. Также было высказано предположение о роли бактериальных везикул в развитии ревматоидного артрита (РА). Пациенты с РА более склонны к развитию заболеваний пародонта, а в полости рта у них может присутствовать повышенное количество *P. gingivalis* [5]. Этот вид способен упаковывать и переносить с везикулами аргининдеиминазу — фермент, участвующий в цитруллинровании белков, к которым формируются антитела при РА [5].

Клеточные факторы адаптивного иммунитета. Было выявлено, что после инкубации везикул, обогащенных овалбумином, с дендритными клетками у последних наблюдалось увеличение экспрессии МНС I, CD80, CD86, CD70, что приводило к активации CD8+ Т-клеток, нацеленных

на овальбумин [5, 21]. В другом исследовании оценивали влияние микробиома кишечника на формирование противоопухолевого иммунитета. *B. fragilis* продуцировали ВНМ, несущие капсульный полисахарид. Было показано, что дендритные клетки распознают ВНМ-ассоциированный полисахарид посредством TLR2 и стимулируют дифференцировку регуляторных Т-клеток, которые ингибируют воспалительные реакции [5, 23]. В этом же исследовании было установлено, что везикулы, обогащенные овальбумином, также стимулировали перекрестное праймирование и клональную экспансию CD8⁺ Т-клеток, нацеленных на мышинные опухолевые клеточные линии, тоже экспрессирующие овальбумин [5, 23].

В исследовании с *P. aeruginosa* было показано, что продуцируемые везикулы увеличивали ответ регуляторных Т-клеток и снижали активность Т-хелперов 2 типа [24, 25].

Участие бактериальных внеклеточных везикул в реализации резистентности бактерий к антибиотикам

Разрушение антибиотика

Структура везикул влияет на реализацию функций и активность груза, который она несет. Так, в одном из исследований сообщалось о важности поринов в составе наружной мембраны для реализации функций бета-лактамаз в контексте механизмов антибиотикорезистентности у грамотрицательных бактерий [1, 7, 26]. Многие антибиотики, включая бета-лактамы, для осуществления своего действия и достижения внутриклеточных мишеней используют порины в мембране клеток [1, 7, 26]. Так, в одном из исследований мембрана везикул *E. coli*, продуцирующей бета-лактамазу, была обогащена поринами OmpC и OmpF, что позволяло этим везикулам активно поглощать и инактивировать бета-лактамы антибиотиков [1, 7, 26]. При этом модифицированные везикулы, не содержащие даже одного вида поринов, показали более низкие результаты в данном механизме антибиотикорезистентности [1, 7, 26]. Кроме того, порины могут выполнять функции как факторов вирулентности, так и факторов адгезии [1, 7] (рис. 3).

БВВ как на мембране, так и во внутренней фазе могут нести ферменты, расщепляющие антибиотики. Посредством этого механизма *S. aureus* с бета-лактамазной активностью защищал чувствительные виды бактерий от действия ампициллина [1, 2, 8, 27]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, когда бактерии под воздействием сублетальных доз бета-лактамов выделяли везикулы с бета-лактамазами и повы-

шенной способностью поглощать и гидролизовать антибиотики [28].

Включение в БВВ ферментов, разрушающих антибиотики, вероятно, является случайным процессом. Ферменты находятся в периплазматическом пространстве и захватываются во время образования везикул. Например, липидный якорь может прикреплять фермент карбопепенидазу к внутреннему слою липидной мембраны в месте образования везикулы [1, 2, 7]. В другом исследовании *Bacillus subtilis* продуцировала везикулы с белком Sun1, придающим ей устойчивость к антибиотику субланцину [9, 29].

Удаление продуктов жизнедеятельности и токсинов

В результате как внешних воздействий, так и физиологических процессов в периплазматическом пространстве микробной клетки могут накапливаться неправильно свернутые белки ПГ, активные формы кислорода (АФК) и другие токсичные продукты. Продукция бета-лактамаз также может быть токсичной для некоторых бактерий [1, 7]. В местах накопления таких продуктов сшивки наружной мембраны и ПГ более редкие, из-за чего происходит выпячивание и отпочкование везикулы от бактерии с токсичным грузом, без ущерба для самой бактерии [1, 7]. Было отмечено, что у штамма *E. coli* с низкой продукцией везикул отмечался более медленный рост, что дает основания предполагать, что выделение везикул — один из жизненно важных механизмов избавления клетки от токсичных веществ [1, 30]. Антибиотики также ведут к накоплению токсичных продуктов, способных нарушать структуры ПГ, ДНК, наружной и внутренней мембран бактерий [1, 31]. Целый ряд антибактериальных препаратов (бета-лактамы, хинолоны и аминогликозиды) вызывают развитие окислительного стресса, окисления нуклеотидов, двуцепочечных разрывов и т. д. Вследствие серьезных повреждений ДНК запускается SOS-ответ, который представляет собой комплекс защитных реакций, направленных на репарацию наследственного материала, и включает образование внеклеточных везикул [1, 2]. Предполагается, что образование ВНМ происходит за счет задержки клеточного деления, которая вызывает изменение структуры оболочки, что приводит к образованию БВВ [1, 2, 8, 31].

Антибиотики, воздействующие на оболочку, также могут способствовать появлению БВВ. Например, полимиксины связываются с ЛПС внешней мембраны, вызывая ее дестабилизацию, утечку содержимого и гибель клеток. Полимиксиновые антибиотики теряют эффективность при выработ-

ке бактерией внеклеточных везикул возможно из-за того, что их эффект связан с образованием нестабильных областей в мембране. Вследствие удаления этих областей при формирования везикул эффективность данной группы антибиотиков снижается [1, 2, 8].

Устойчивость к полимиксидам достигается также за счет модификации ЛПС [1, 7, 8]. Было отмечено, что *Vibrio cholerae* увеличивал продукцию везикул при нарушении ретроградного транспорта фосфолипидов во время инфекции. Причем повышалась элиминация немодифицированного ЛПС, а модифицированный сохранялся, ремоделируя поверхность и увеличивая устойчивость к полимиксиновым антибиотикам [1, 8].

Отвлекающий эффект

Везикулы могут отвлекать на себя бактерицидные вещества и бактериофаги благодаря сходству строения с родительской бактериальной клеткой [2, 7] (рис. 3). Причем защитное действие распространяется и на соседние микроорганизмы. Например, везикулы, выделенные у *M. catarrhalis*, защищали от воздействия полимиксинов *Haemophilus influenzae*, *A. baumannii*, и *P. aeruginosa* [1, 2, 8].

Грамположительные бактерии продуцировали везикулы, подавляющие активность ванкомицина [1]. Было показано, что его воздействие ведет к повышенному выделению БВВ у *S. aureus*, а совместная инкубация антибиотика, везикул и микроорганизмов повышала резистентность последних в 2–4 раза [1]. БВВ, содержащие более 50 % пептидогликана, связывают антибиотик ванкомицин посредством взаимодействия препарата с D-Ala-D-лактатом ПГ — данный пептид является клеточной мишенью для ванкомицина [1, 7]. Также было отмечено, что бактерии могут защищаться от фагов, производя БВВ, богатые рецепторами для фагов на своей поверхности [1, 2, 7].

При этом патогенные бактерии способны передавать представителям нормобиоты рецепторы к специфическим фагам, из-за чего реципиентные штаммы становятся чувствительными к специфичному для патогена фагу. Например, рецептор *B. subtilis* SPP1 переносится посредством везикул [1]. Существуют и другие пути передачи рецепторов к фагам. Например, *P. aeruginosa* не способна передавать с везикулами чувствительность к фагу KT28 [1, 2, 8].

Также есть предположения о том, что везикулы могут действовать как ловушки не только для антибиотиков, но и для антител, белков комплимента и других бактерицидных веществ. Они несут на себе специфические молекулы для последующего связы-

вания и изоляции в просвете везикул, а также для заякоривания на своей поверхности [2, 7, 8].

Передача генов устойчивости

Перенос генов устойчивости может опосредовать стойкую резистентность к определенным группам антибиотиков. В отличие от классических мутаций, которые происходят относительно медленно и ограничиваются только клоном, горизонтальный перенос генов (ГПГ) — более быстрый способ передачи генетического материала и, как следствие, резистентности среди разных видов. В результате ГПГ могут переноситься ДНК, РНК или мобильные генетические элементы, такие как плазмиды и транспозоны [1, 7, 32].

Перенос происходит в результате ассоциации везикул с нуклеотидными последовательностями, которые могут находиться как в самой везикуле, так и на ее поверхности. В одном из исследований *N. gonorrhoeae* передавала плазмидную устойчивость к пенициллину и хромосомную устойчивость к стрептомицину чувствительным штаммам того же вида посредством БВВ. После обработки этих везикул ДНКазой устранялась передача устойчивости к стрептомицину, что позволяет предположить, что плаزمида была защищена везикулой, то есть находилась внутри нее, а хромосомная ДНК находилась на поверхности БВВ [1, 7]. Аналогичные результаты были получены при передаче устойчивости к эритромицину через везикулы от *P. gingivalis* к восприимчивому штамму [1, 33]. В другом исследовании было показано развитие резистентности к бета-лактамам антибиотикам у *E. coli* в результате передачи через везикулы генов метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA). Данные исследования доказывают факт ГПГ между грамотрицательными и грамположительными бактериями посредством внеклеточных везикул [34].

Антибиотики могут непосредственно влиять как на количество продуцируемых везикул, так и на концентрацию ДНК в них. Например, везикулы *E. coli* при обработке гентамицином в 10 раз эффективнее опосредовали резистентность у чувствительных бактерий по сравнению с необработанными клетками [1, 35]. В другом исследовании дикий тип *E. coli* с нарушенным синтезом пептидогликана увеличивал как количество выделяемых везикул, так и количество копий плазмидной ДНК в них [12, 36].

Механизмы попадания нуклеотидных последовательностей в везикулы полностью не изучены. Предполагается, что они попадают туда в результате одного из трех процессов: блеббинг мембраны и попадание генетического материала из периплазматического пространства; захват

цитоплазматической ДНК во время образования НВМВ; захват ДНК во время образования везикул Е-типа, после лизиса клеток [1, 7].

Само проникновение генов устойчивости бактерии-донора в везикулы может быть как активным, так и случайным. Проникновение ДНК в клетку-реципиент может быть результатом взаимодействия со специальными белками после лизиса везикулы (*Acinetobacter baylyi*, *Streptococcus thermophilus*) или благодаря механизму слияния мембран (*E. coli*) [1, 7, 35].

Инкубация разных видов бактерий (*Enterobacter cloacae*, *Aeromonas veronii*, *Chromobacterium violaceum*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) с везикулами, несущими гены резистентности, приводила к появлению устойчивости у всех бактерий-реципиентов [1–3, 9, 37] (рис. 3).

Участие в создании биопленок

Бактериальные биопленки представляют собой сложные микробные сообщества, формируемые бактериями [1, 8]. В состав биопленок входят ли-

пиды, обеспечивающие их гидрофобные свойства, экзополисахариды, ДНК, белки и другие макромолекулы [1, 8].

Основная функция биопленок — защита микробных сообществ от агрессивных факторов внешней среды, таких как pH, дефицит питательных веществ, антибиотики, защита от иммунного ответа, опосредованного клетками врожденной и адаптивной иммунной системы [1, 3, 8].

Везикулы составляют весомую часть биопленок бактерий. Более 20 % белков от общего протеома биопленок ассоциированы с бактериальными везикулами [1]. Одним из примеров таких белков могут быть бета-лактамазы [1, 8].

Влияние антибиотиков может способствовать продукции везикул с измененными свойствами, а именно повышенными гидрофобными свойствами их мембраны, что впоследствии приводит к улучшению процессов формирования биопленок [1, 8]. БВВ обеспечивают формирование и созревание биопленок, а впоследствии и их структурную целостность [1, 3, 8]. Так, было продемонстрировано, что бе-

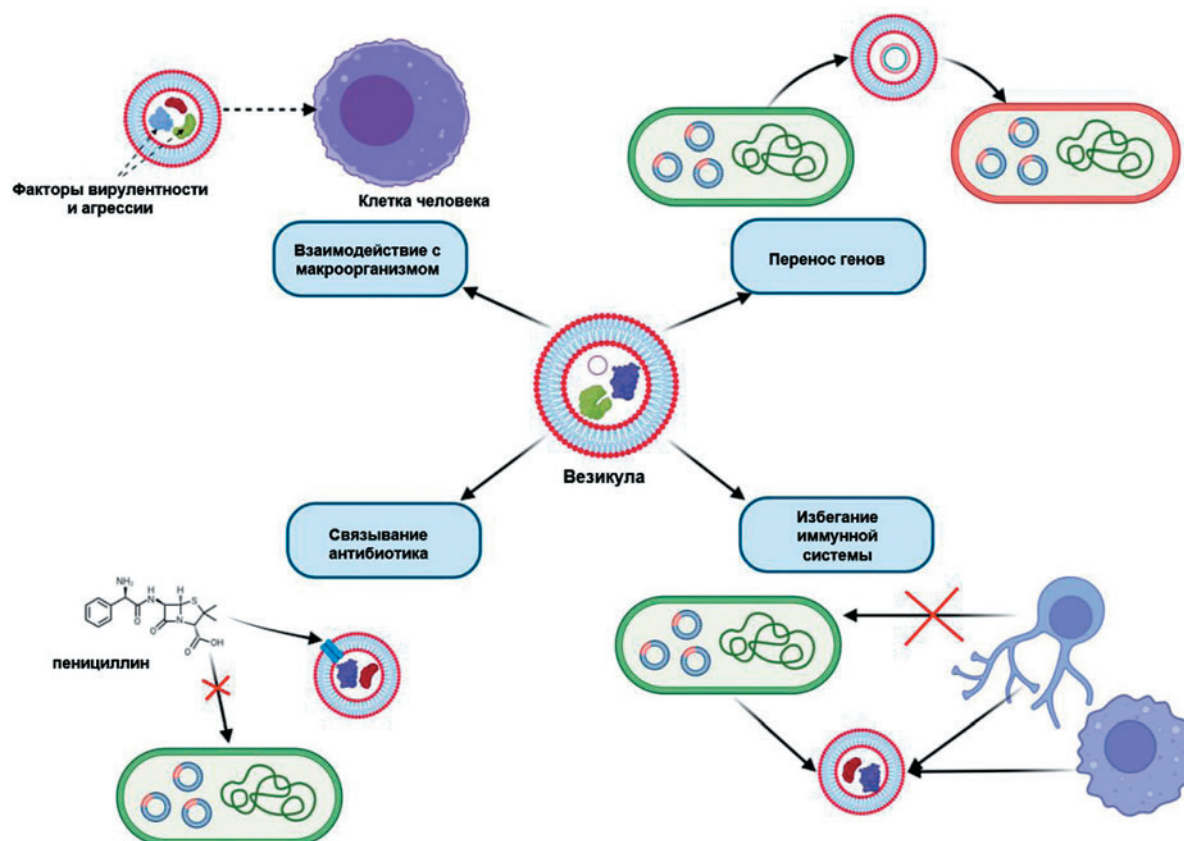


Рис. 3. Основные функции бактериальных внеклеточных везикул

Примечание: Рисунок выполнен с использованием BioRender.com (2024).

Figure 3. Main functions of bacterial extracellular vesicles

Note: Figure created using BioRender.com (2024).

та-лактамы антибиотики посредством продукции везикул с повышенной гидрофобностью вызывают образование биопленок у штамма MRSA [12, 34].

Везикулы могут поставлять бактериальным сообществам ЛПС и ДНК в период образования биопленок [1, 8]. Находясь на поверхности везикул, ДНК защищена от действия ДНКаз [8, 38]. Было отмечено, что ДНК, ассоциированная с везикулами, играет важную роль в инициации создания и поддержания биопленок посредством обеспечения взаимодействий «везикула–везикула» и «везикула–бактериальная клетка» [3, 8, 38].

Заключение

Продуцируемые бактериями внеклеточные везикулы могут обладать достаточно сложной структурой, которая напрямую зависит от вида клетки-продуцента, а также от механизмов образования. БВВ участвуют в уклонении бактерии от иммунного надзора, иницируя при этом про- или противовоспалительную активность клеток иммунной системы и влияя на факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Участие БВВ в реализации антибиотикорезистентности может включать в себя разрушение антибиотика, удаление ненужных продуктов из бактериальной клетки, формирование отвлекающего эффекта, участие в горизонтальном переносе генов. Изучение БВВ позволит уточнить тонкие механизмы патогенеза инфекционных и аутоиммунных заболеваний, а также выработать новые подходы к преодолению антибиотикорезистентности патогенных штаммов бактерий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-75-20076. <https://rscf.ru/project/19-75-20076/> / The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 19-75-20076. <https://rscf.ru/project/19-75-20076/>

Список литературы / References

1. MacNair CR, Tan MW. The role of bacterial membrane vesicles in antibiotic resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2023;1519(1):63–73. DOI: 10.1111/nyas.14932.
2. Liu X, Xiao J, Wang S, et al. Research Progress on Bacterial Membrane Vesicles and Antibiotic Resistance. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19). DOI: 10.3390/ijms231911553.
3. Gan Y, Zhao G, Wang Z, et al. Bacterial Membrane Vesicles: Physiological Roles, Infection Immunology, and Applications. *Adv Sci.* 2023;10(25):1–23. DOI: 10.1002/adv.202301357.
4. Uddin MJ, Dawan J, Jeon G, et al. The role of bacterial membrane vesicles in the dissemination of antibiotic resistance and as promising carriers for therapeutic agent delivery. *Microorganisms.* 2020;8(5):1–23. DOI: 10.3390/microorganisms8050670.
5. Doré E, Boilard E. Bacterial extracellular vesicles and their interplay with the immune system. *Pharmacol Ther.* 2023;247. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108443.
6. Liu H, Zhang Q, Wang S, et al. Bacterial extracellular vesicles as bioactive nanocarriers for drug delivery: Advances and perspectives. *Bioact Mater.* 2022;14(November 2021):169–81. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.12.006
7. Toyofuku M, Schild S, Kaparakis-Liaskos M, et al. Composition and functions of bacterial membrane vesicles. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(7):415–30. DOI: 10.1038/s41579-023-00875-5.
8. Yang J, Jia F, Qiao Y, et al. Correlation between bacterial extracellular vesicles and antibiotics: A potentially antibacterial strategy. *Microb Pathog.* 2023;181(April):106167. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106167.
9. Bose S, Aggarwal S, Singh DV, et al. Extracellular vesicles: An emerging platform in gram-positive bacteria. *Microb Cell.* 2021;7(12):312–22. DOI: 10.15698/MIC2020.12.737.
10. Surve MV, Anil A, Kamath KG, et al. Membrane Vesicles of Group B Streptococcus Disrupt Feto-Maternal Barrier Leading to Preterm Birth. *PLoS Pathog.* 2016;12(9):1–23. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005816.
11. Jiang Y, Kong Q, Roland KL, et al. Membrane vesicles of *Clostridium perfringens* type A strains induce innate and adaptive immunity. *Int J Med Microbiol [Internet].* 2014 May;304(3–4):431–43. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.02.006.
12. Villageliu DN, Samuelson DR. The Role of Bacterial Membrane Vesicles in Human Health and Disease. *Front Microbiol.* 2022;13(March). DOI: 10.3389/fmicb.2022.828704.
13. Wawrzeniak K, Gaur G, Sapi E, et al. Effect of *borrelia burgdorferi* outer membrane vesicles on host oxidative stress response. *Antibiotics.* 2020;9(5). DOI: 10.3390/antibiotics9050275.
14. Choi EJ, Lee HG, Bae IH, et al. Propionibacterium acnes-Derived Extracellular Vesicles Promote Acne-Like Phenotypes in Human Epidermis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(6):1371–9. DOI: 10.1016/j.jid.2018.01.007.
15. Zhu Z, Antenucci F, Villumsen KR, et al. Bacterial outer membrane vesicles as a versatile tool in vaccine research and the fight against antimicrobial resistance. *MBio.* 2021;12(4). DOI: 10.1128/mBio.01707-21.

16. Kim MH, Kim SY, Son JH, et al. Production of Membrane Vesicles by *Enterococcus faecium* Cultured With or Without Subinhibitory Concentrations of Antibiotics and Their Pathological Effects on Epithelial Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9(August):1–11. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00295.
17. Ye C, Li W, Yang Y, et al. Inappropriate use of antibiotics exacerbates inflammation through OMV-induced pyroptosis in MDR *Klebsiella pneumoniae* infection. *Cell Rep.* 2021;36(12):109750. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109750.
18. Singh PP, LeMaire C, Tan JC, et al. Exosomes released from *M. tuberculosis* infected cells can suppress $\text{IFN-}\gamma$ mediated activation of naïve macrophages. *PLoS One.* 2011;6(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0018564.
19. Deo P, Chow SH, Han ML, et al. Mitochondrial dysfunction caused by outer membrane vesicles from Gram-negative bacteria activates intrinsic apoptosis and inflammation. *Nat Microbiol.* 2020;5(11):1418–27. DOI: 10.1038/s41564-020-0773-2.
20. Lee DH, Kim SH, Kang W, et al. Adjuvant effect of bacterial outer membrane vesicles with penta-acylated lipopolysaccharide on antigen-specific T cell priming. *Vaccine.* 2011;29(46):8293–301. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.08.102.
21. Schetters STT, Jong WSP, Horrevorts SK, et al. Outer membrane vesicles engineered to express membrane-bound antigen program dendritic cells for cross-presentation to CD8⁺ T cells. *Acta Biomater.* 2019;91:248–57. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.04.033.
22. Kim MR, Hong SW, Choi EB, et al. *Staphylococcus aureus*-derived extracellular vesicles induce neutrophilic pulmonary inflammation via both Th1 and Th17 cell responses. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(10):1271–81. DOI: 10.1111/all.12001.
23. Tomasi M, Caproni E, Benedet M, et al. Outer Membrane Vesicles From The Gut Microbiome Contribute to Tumor Immunity by Eliciting Cross-Reactive T Cells. *Front Oncol.* 2022;12(June):1–17. DOI: 10.3389/fonc.2022.912639.
24. Ding FX, Liu B, Zou WJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa*-derived exosomes ameliorates allergic reactions via inducing the T reg response in asthma. *Pediatr Res.* 2018;84(1):125–33. DOI: 10.1038/s41390-018-0020-1.
25. Chen J, Zhang H, Wang S, et al. Inhibitors of Bacterial Extracellular Vesicles. *Front Microbiol.* 2022;13(February). DOI: 10.3389/fmicb.2022.835058.
26. Kim SW, Park S Bin, Im SP, et al. Outer membrane vesicles from β -lactam-resistant *Escherichia coli* enable the survival of β -lactam-susceptible *E. coli* in the presence of β -lactam antibiotics. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–13. DOI: 10.1038/s41598-018-23656-0.
27. Lee J, Lee EY, Kim SH, et al. *Staphylococcus aureus* extracellular vesicles carry biologically active β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2589–95. DOI: 10.1128/AAC.00522-12.
28. Kim SW, Seo JS, Park S Bin, et al. Significant increase in the secretion of extracellular vesicles and antibiotics resistance from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* induced by ampicillin stress. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–14. DOI: 10.1038/s41598-020-78121-8.
29. Brown L, Kessler A, Cabezas-Sanchez P, et al. Extracellular vesicles produced by the Gram-positive bacterium *Bacillus subtilis* are disrupted by the lipopeptide surfactin. *Mol Microbiol [Internet].* 2014 Jul 4;93(1):183–98. DOI: 10.1111/mmi.12650.
30. Schwechheimer C, Kuehn MJ. Synthetic effect between envelope stress and lack of outer membrane vesicle production in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2013;195(18):4161–73. DOI: 10.1128/JB.02192-12.
31. Sato K, Marziani M, Meng F, et al. Ductular Reaction in Liver Diseases: Pathological Mechanisms and Translational Significances. *Hepatology [Internet].* 2019 Jan;69(1):420–30. DOI: 10.1002/hep.30150.
32. Domingues S, Nielsen KM. Membrane vesicles and horizontal gene transfer in prokaryotes. *Curr Opin Microbiol.* 2017;38:16–21. DOI: 10.1016/j.mib.2017.03.012.
33. Toyofuku M, Nomura N, Eberl L. Types and origins of bacterial membrane vesicles. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(1):13–24. DOI: 10.1038/s41579-018-0112-2.
34. Lee AR, Park S Bin, Kim SW, et al. Membrane vesicles from antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* transfer antibiotic-resistance to antibiotic-susceptible *Escherichia coli*. *J Appl Microbiol.* 2022;132(4):2746–59. DOI: 10.1111/jam.15449.
35. Fulsundar S, Harms K, Flaten GE, et al. Gene transfer potential of outer membrane vesicles of *Acinetobacter baylyi* and effects of stress on vesiculation. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(11):3469–83. DOI: 10.1128/AEM.04248-13.
36. Aktar S, Okamoto Y, Ueno S, et al. Incorporation of Plasmid DNA Into Bacterial Membrane Vesicles by Peptidoglycan Defects in *Escherichia coli*. *Front Microbiol.* 2021;12(November):1–11. DOI: 10.3389/fmicb.2021.747606.
37. Tran F, Boedicker JQ. Genetic cargo and bacterial species set the rate of vesicle-mediated horizontal gene transfer. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–10. DOI: 10.1038/s41598-017-07447-7.
38. Grande R, Di Marcantonio MC, Robuffo I, et al. *Helicobacter pylori* ATCC 43629/NCTC 11639 Outer Membrane Vesicles (OMVs) from biofilm and planktonic phase associated with extracellular DNA (eDNA). *Front Microbiol.* 2015;6(DEC). DOI: 10.3389/fmicb.2015.01369.

Информация об авторах:

Плеханов Кирилл Николаевич, студент лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Алеся Михайловна, к.м.н., заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Головкин Алексей Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией микровезикулярного сигналинга Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры микробиологии и вирусологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kirill N. Plekhanov, student of Institute of medical education, Almazov National Medical Research Centre;

Alesya M. Moiseeva, PhD, Head of the Department of Microbiology and Virology, Institute of Medical Education, Almazov National Research Medical Center, Ministry of Health of the Russian Federation;

Alexey S. Golovkin, MD, PhD, DrSci, head of laboratory of microvesicular signaling, Institute of molecular biology and genetics, professor of microbiology and virology department, Institute of medical education, Almazov National Medical Research Centre.