

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-117-123>

Особенности биогенеза везикул наружных мембран микроорганизмов, их иммуногенная, протективная и адьювантная способность

Н. Д. Омельченко*, И. А. Иванова, О. В. Дуванова, Е. В. Шипко,
А. В. Филиппенко, А. А. Труфанова

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
г. Ростов-на-Дону

Резюме

Актуальность. Процесс продукции бактериями внешнемембранных везикул (outer membrane vesicles – OMVs) является основным механизмом в межклеточной коммуникации и посредником во взаимоотношениях самого разного характера (симбиоза, комменсализма и паразитизма), поэтому изучение роли везикул в пато- и иммуногенезе бактерий является важной и своевременной задачей. **Цель.** Целью настоящего исследования явился анализ научных публикаций российских и зарубежных журналов за период с 2002 по 2021 г. из библиографических баз eLibrary.Ru, PubMed®, MEDLINE, посвящённых везикулам наружных мембран, формирующимся у различных видов патогенных и непатогенных бактерий. **Заключение.** Изучение структуры, факторов образования, функциональной значимости механизмов действия бактериальных везикул, а также роли этих структур в пато- и иммуногенезе различных заболеваний, в том числе и особо опасных, даёт возможность создания на их основе новых профилактических препаратов. Использование везикул в качестве средств доставки биологических препаратов и различных антигенов открывает новые возможности для совершенствования терапии и профилактики инфекций.

Ключевые слова: везикулы наружных мембран, патогенез, иммуногенез, адьювант, иммунный ответ, вакцины
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Омельченко Н. Д., Иванова И. А., Дуванова О. В. и др. Особенности биогенеза везикул наружных мембран микроорганизмов, их иммуногенная, протективная и адьювантная способность. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):117-123 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-117-123>

Features of Biogenesis of Vesicles of External Membranes of Microorganisms, their Immunogenic, Protective and Adjuvant Ability

ND Omelchenko**, IA Ivanova, OV Duvanova, EV Shipko, AV Filippenko, AA Trufanova
Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Relevance. The process of production of outer membrane vesicles by bacteria is the main mechanism in intercellular communication and an intermediary in relationships of a very different nature (symbiosis, commensalism and parasitism), therefore, the study of the role of vesicles in the pathogenesis and immunogenesis of bacteria is an important and timely task.

Aims. The purpose of this research was the analysis of scientific publications Russian and foreign journals for the period from 2002 to 2021 from the bibliographic databases of eLibrary.Ru, PubMed®, MEDLINE, dedicated to vesicles of outer membranes formed in various types of pathogenic and non-pathogenic bacteria. **Conclusion.** The study of the structure, factors of formation, functional significance of the mechanisms of action of bacterial vesicles, as well as the role of these structures in the pathogenesis and immunogenesis of various diseases, including especially dangerous ones, makes it possible to create new preventive drugs based on them. The use of vesicles as means of delivery of biological drugs and various antigens opens up new opportunities for improving the therapy and prevention of infections.

Keywords: outer membrane vesicles, pathogenesis, immunogenesis, adjuvant, immune response, vaccines
No conflict of interest to declare.

For citation: Omelchenko ND, Ivanova IA, Duvanova OV et al. Features of Biogenesis of Vesicles of External Membranes of Microorganisms, their Immunogenic, Protective and Adjuvant Ability. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(2):117-123 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-117-123>

* Для переписки: Омельченко Наталья Дмитриевна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ООИ, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, 117/40. +7 (918) 545-54-12, +7 (863) 240-91-22, факс: +7 (863) 267-02-23, natalya.omelchenko@yandex.ru. ©Омельченко Н. Д. и др.

** For correspondence: Omelchenko Natalia D., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Immunology Particularly Dangerous Infections The Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 117/40, Maxim Gorky str., Rostov-on-don, 344002, Russia. +7 (918) 545-54-12, +7 (863) 240-91-22, fax: +7 (863) 267-02-23, natalya.omelchenko@yandex.ru. ©Omelchenko ND, et al.

В последние десятилетия научное сообщество осознало важность изучения распространённого среди бактерий процесса продукции внешнемембранных везикул (outer membrane vesicles – OMVs), являющегося основным механизмом в межклеточной коммуникации и посредником во взаимоотношениях самого разного характера (симбиоза, комменсализма и паразитизма) [1,2]. Целью настоящего исследования явился анализ научных публикаций российских и зарубежных журналов за период с 2002 по 2021 г. из библиографических баз eLibrary.Ru, PubMed®, MEDLINE, посвящённых везикулам наружных мембран, формирующимся у различных видов патогенных и непатогенных бактерий.

При исследовании бактериальных везикул установлено, что они различаются не только размерами (диаметр от 20 до 300 нм), но и морфологией, составом и биогенезом

Состав OMVs зависит от состояния организма, поэтому может включать как обычное цитоплазматическое содержимое, так и совершенно специфические наборы биологически активных молекул, что позволяет им выполнять самые разные функции: секрецию белков, утилизацию токсичных метаболитов, получение питательных веществ, расширение экологической ниши. Везикулы формируются на всех этапах роста патогенов *in vitro*, а также *in vivo* в инфицированном организме [3]. Они являются важной составляющей биоплёнок [4,5], обеспечивая бактериальные сообщества питательными веществами, защищая их от воздействия антибиотиков [5] и участвуя в горизонтальном переносе генов [6]. На примере грамотрицательных бактерий – *Escherichia coli* (ETEC) и *Actinobacillus actinomycetemcomitans* было установлено, что патогенные бактерии производят в 10–25 раз больше везикул, чем непатогенные микроорганизмы [7,8].

Доказано, что процесс формирования везикул является энергозависимым и сопровождается повышением гидрофобности клеточной поверхности [9], усиливая способность к коагрегации других микроорганизмов. Например, везикулы патогенной бактерии *Porphyromonas gingivalis* – возбудителя периодонтита – влияют на адгезию *Eubacterium saburreum* с *Capnocytophaga ochracea*, *Staphylococcus aureus* с *Streptococcus spp.* на эпителиоцитах и зубной поверхности [10], и, соответственно, на многие аспекты периодонтальной (околозубной) болезни: колонизацию, зубное разрушение, воспаление [11].

В настоящее время нет единой теории формирования везикул, но установлены факторы, способствующие везикулообразованию, и предложены разнообразные модели для их изучения [2,12]. Предполагается, что бактерии с одинаковым строением клеточной стенки обладают схожим специфическим механизмом формирования OMVs [13,14].

Определено, что периодически скапливающиеся в периплазме белки увеличивают давление на внешнюю мембрану, способствуя выпячиванию и отсоединению её частей вместе с белками наружной мембраны, периплазмы и цитоплазмы; нуклеиновыми кислотами (ДНК и РНК); факторами вирулентности (токсинами, адгезинами, различными протеазами); сигнальными и определяющими чувствование кворума молекулами, антигенами Льюиса и другими сигнальными молекулами [14–16]. Чаще всего везикулы формируются на участках, где связи между пептидогликаном и внешней мембраной являются редкими, отсутствуют или повреждены. По литературным данным, в везикулах может находиться от 100 до 400 белков [17], а также плазмидная и хромосомная ДНК и ДНК бактериофагов [4].

Интересно, что одна и та же бактериальная клетка может продуцировать неоднородные популяции везикул. Гетерогенные по размеру и составу везикулы были выявлены у бактерий *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *E. coli*, *Helicobacter pylori* [18]. У *H. pylori*, например, установлены две популяции везикул со своим определённым набором факторов патогенности (Cag A/VacA и SubA/BabA) для проникновения в разные клетки макроорганизма [19]. Подобное явление обнаружено и у везикул *E. coli* O104:H4 [18]. Такая особенность, по-видимому, позволяет бактериальной клетке выполнять одновременно несколько функций.

Важную роль везикулы играют в адаптации патогенов в ходе инфекционного процесса и последующей персистенции в макроорганизме, поскольку обмен компонентами клеточной поверхности и факторами вирулентности, содержащимися в OMVs, повышает их выживаемость при заражении [18,20]. Доказано, что везикулы патогенных бактерий способны адгезироваться на поверхности клеток про- и эукариот и доставлять факторы вирулентности в ткани [3]. Механизмы и последствия такого проникновения изучены, в частности, у *E. coli*, в везикулах которой сконцентрировано более 95% активного термолabileного энтеротоксина [7,21]. Высоковирулентный штамм этой бактерии – *E. coli* O104:H4 – с помощью везикул, содержащих целый спектр факторов вирулентности (шигатаксин, флагеллин, липополисахариды), стал в 2011 г. причиной вспышки заболевания [18]. Везикулы *H. pylori* также способны содержать и секретировать факторы вирулентности – адгезины BabA, SabA и токсины CagA и VacA [19].

Малые размеры позволяют везикулам проникать достаточно глубоко в ткани и вызывать тяжёлую интоксикацию организма [18,22]. Так, при изучении *in vivo* патогенеза инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*, и в последующих опытах *in vitro* была обнаружена цитотоксическая активность и индукция апоптоза посредством вирулентных компонентов везикул внешних мембран – OmpA и ферментов, разрушающих ткань [23].

Вместе с этим, являясь антигенами, везикулы внешних мембран с содержащимися в них компонентами способны модулировать иммунный ответ, подавлять воспалительные процессы на первых этапах защиты организма, активировать клетки иммунной системы. Попадая в лимфатические сосуды, они поглощаются антигенпрезентирующими клетками [24,25]. Затем через взаимодействие микроб-ассоциированных молекулярных паттернов или капсульных полисахаридов, которые они несут, с Толл-подобными рецепторами (TLRs) на поверхности антигенпрезентирующих клеток хозяина [26] антигены презентуются определённому клону Т-лимфоцитов [27], запуская каскад сигнальных реакций. Этот факт доказали эксперименты с везикулами с содержащимися в них ДНК, РНК, липопротеинами, липополисахаридами и пептидогликанами, полученными из нескольких штаммов патогенных бактерий. Везикулы индуцировали активацию TLRs и цитоплазматических внутриклеточных рецепторов NOD1 и NOD2 в эпителиальных, эндотелиальных и врождённых иммунных клетках, стимулируя транслокацию транскрипционного фактора NF-κB в ядро клеток, и следующее за этим усиление регуляции синтеза цитокинов и экспрессии молекул адгезии. В конечном итоге эти процессы приводили к миграции клеток в очаг воспаления [28]. Аналогичные эксперименты проводили на моделях с экспериментально вызванным колитом. Показано, что везикулы грамотрицательных бактерий – представителей нормальной микрофлоры кишечника человека – способны подавлять воспалительный процесс в кишечнике. Везикулы *Bacteroides fragilis*, взаимодействуя с TLR2 дендритных клеток, запускали секрецию ИЛ-10 и ФНО-α, активируя, соответственно, регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) и Т-хелперы (Th) 17 типа [16,29]. Везикулы *Akkermansia muciniphila* ослабляли продукцию провоспалительных цитокинов в эпителиоцитах [30]. OMVs из штамма *Lactobacillus rhamnosus*, введённые перорально, усиливали экспрессию иммунорегуляторных маркёров, ИЛ-10 и гем-оксигеназы-1 в дендритных клетках и индуцировали образование Tregs в пейеровых бляшках и мезентериальных лимфатических узлах кишечника мышей [31]. Везикулы *L. sakei* стимулировали продукцию IgA в кишечнике [32].

Везикулы, полученные из штамма *Nissle E. coli*, снижали уровень провоспалительных маркёров и активировали ИЛ-22 в эксплантатах из толстой кишки [33]. Комбинированные OMVs из трёх штаммов лактобактерий (*L. kefir*, *L. kefiranofaciens* и *L. kefirgranum*) снижали продукцию провоспалительных цитокинов у экспериментальных мышей [34], а из двух штаммов бифидобактерий (*B. longum* и *B. bifidum*) – подавляли диарею, связанную с воспалительным процессом аллергического характера, за счёт стимуляции индукции апоптоза тучных клеток и дифференцировки наивных Т-клеток в Tregs [35].

Благодаря наличию на поверхности протективных антигенов (липополисахариды, белки наружных мембран, пили), OMVs обладают высокой иммуногенностью и адъювантными свойствами [36], способны обеспечить сильный специфический иммунный ответ, что позволяет рассматривать их в качестве кандидатов в вакцинные препараты [37]. Вакцинные препараты на основе везикул имеют ряд важных преимуществ: долгое время остаются стабильными даже при комнатной температуре, не требуют холодной цепи, буферного раствора, что делает их экономически эффективными, особенно для развивающихся стран [38].

Успешное применение разработанной более 20 лет назад вакцины против *Neisseria meningitidis* на основе OMVs [39] даёт надежду исследователям на создание профилактических препаратов с использованием везикул и при других инфекциях.

Недавно появились сообщения о разработке вакцины из везикул наружной мембраны *Bordetella parapertussis*, эффективность и безопасность которой была подтверждена на экспериментальных животных [40]. Также интересно, что комбинированный препарат, содержащий О-антиген из наружных мембран *B. parapertussis*, и OMVs, полученные из *B. pertussis*, защищал мышей от заражения этими патогенами.

Успешным является процесс создания комбинированной вакцины против *Salmonella typhi* и *S. paratyphi A* на основе OMVs этих возбудителей [41]. Показано, что трёхкратная пероральная иммунизация ею взрослых мышей вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ, а двукратная – предотвращает развитие системной инфекции у взрослых мышей после заражения летальной дозой возбудителей. Эти данные свидетельствуют о возможности использования предложенного препарата в качестве новой вакцины против заболеваний, вызываемых этими возбудителями.

A.E. Schager et al. (2018) показали, что введение везикул наружных мембран, продуцируемых штаммами *S. typhimurium*, вызывает выработку антител у взрослых мышей [42].

Обнаружено наличие протективной активности у OMVs возбудителя дизентерии [43]. После пероральной четырёхкратной иммунизации взрослых мышей очищенными препаратами везикул *Shigella boydii* 4 серотипа антитела против этих пузырьков обнаруживались в сыворотке животных до 120 дней. Опыты по передаче пассивного иммунитета потомству показали, что при пероральном введении везикул наружных мембран возбудителя дизентерии взрослым самкам мышей была обеспечена защита их потомства против *Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri* 2a, 3a, 6 серотипов и *Sh. sonnei*. По мнению авторов, эти результаты исследования могут способствовать разработке вакцины против дизентерии [43].

Активно ведутся экспериментальные работы по изучению возможности использования OMVs

для создания профилактических препаратов против особо опасных бактериальных инфекций [44].

Были получены доказательства эффективности применения везикул в качестве потенциальной вакцины против туляремии. Вакцинация мышей OMVs, выделяемых *Francisella novicida*, обеспечивала защиту животных от заражения их 50 LD50 *F. novicida* [44,46].

Наличие ряда преимуществ у вакцин на основе везикул наружных мембран перед живыми вакцинами, которые имеют остаточную вирулентность, побочные эффекты из-за индукции сильного иммунного ответа, делает актуальным создание более безопасных противобруцеллёзных препаратов, состоящих из OMVs [47]. Показано, что внутримышечное введение везикул экспериментальным животным индуцировало развитие клеточного иммунного ответа и защищало мышей от заражения вирулентным штаммом *B. melitensis* 16M.

Предприняты успешные попытки создания профилактического препарата против чумы с помощью везикул наружной мембраны *Bacteroides thetaiotaomicron*, в которых стабильно экспрессируются F1 и V антигены чумы в иммуногенной форме [48]. При интраназальном введении OMVs вызывали продукцию IgG в сыворотке крови и IgA в верхних и нижних дыхательных путях. Авторами сделан вывод, что разработанная противочумная вакцина обладает определёнными преимуществами: не вызывает каких-либо побочных эффектов, изменения состава резидентных микробных сообществ (микробиоты); обладает высокой стабильностью, не требует холодовой цепи; проявляет адъювантные свойства и способность стимулировать как гуморальные, так и клеточно-опосредованные иммунные реакции; пероральный и интраназальный способы введения позволяют осуществлять массовую вакцинацию в сложных условиях и при относительно низких затратах.

Лицензированной вакцины против сапа и мелиоидоза, ориентированной на людей или животных, в настоящее время не существует. Экспериментально Н. Petersen et al. (2014) показали, что иммунизация с помощью OMVs *Burkholderia pseudomallei* защищает от аэрозольной и системной инфекции мышей BALB/C [49]. Иммунизация макак-резусов везикулами наружных мембран этого возбудителя индуцирует формирование гуморального иммунного ответа на белковые и полисахаридные антигены, не проявляя токсичности или реактогенности. Дальнейшее изучение защитной эффективности экспериментальной вакцины на основе OMVs *B. pseudomallei* проводили на приматах [48]. S.M. Baker et al. (2017) выявили, что иммунизация обеспечивала защиту животных от легочного мелиоидоза [50]. Интересно, что иммунизация мышей и макак-резусов везикулами *B. pseudomallei* защищала их от аэрозольного заражения *B. mallei*. При этом у иммунизированных животных регистрировались IgG к антигенам *B. mallei*,

а также активация специфических клонов CD4⁺T-лимфоцитов Th1/Th17 типа и CD8⁺T-лимфоцитов, что подтверждает способность вакцины на основе везикул запускать реакции гуморального и клеточного звеньев иммунитета против общих для обоих возбудителей антигенов и формировать перекрёстный иммунитет [50]. M.H. Norris et al. (2018) получены три препарата OMVs, выделяемых *B. pseudomallei* Bp82, *B. thailandensis* E555 и *B. thailandensis* TxDOH, и исследована их иммуногенная и протективная активность [50]. У мышей, привитых полным набором везикул наружных мембран, регистрировался высокий уровень гуморального иммунитета, однако лучшие результаты были получены у животных, вакцинированных OMVs *B. thailandensis* E555: они защитили 100% мышей от острой инфекции, в то время как остальные препараты обеспечили защиту более 90% животных [51].

Первые эксперименты по изучению возможности использования OMVs *Vibrio cholerae* для создания вакцины нового поколения были проведены S. Schild et al. (2008) [52]. Показано, что интраназальная иммунизация мышей везикулами холерных вибрионов индуцировала высокие титры специфических антител. Позднее было продемонстрировано, что интраназальная иммунизация OMVs самок мыши предотвращала развитие холеры у их потомства [52]. Анализ содержимого желудка и сыворотки мышат-сосунков выявил наличие иммуноглобулинов против везикул. Также IgA и IgG1 были обнаружены в фекалиях иммунизированных взрослых мышей, что указывало на формирование иммунного ответа на слизистых желудочно-кишечного тракта. Пероральная иммунизация взрослых кроликов очищенными пузырьками наружной мембраны холерных вибрионов вызывала продукцию и длительное сохранение высоких титров антител и обеспечивала напряжённый иммунитет, защищая от заражений вирулентными штаммами холеры [53]. Сделан вывод, что вакцина, состоящая из OMVs, является менее реактогенной, чем вакцинные препараты на основе живых или убитых вибрионов.

Об эффективности препаратов, содержащих везикулы *V. cholerae*, свидетельствуют результаты, полученные A.L. Bishop et al. [54] и другими исследователями [55]. Показано, что интраназальная и пероральная иммунизация самок взрослых мышей OMVs холерных вибрионов защищала их потомство от заражения клиническими и неклиническими штаммами *V. cholerae*. Доказано, что основным протективным антигеном везикул является O-антиген липополисахарида. Также индуцировался достаточно сильный иммунный ответ против нескольких поверхностных белков. Выявлено, что вакцинация OMVs блокировала подвижность вибрионов и их способность к колонизации тонкого кишечника животных, однако снижение вирулентности возбудителя не приводило к его

гибели. Сделан вывод, что защита от вибрионов O1 и O139 серогрупп может быть достигнута только путем иммунизации смесью везикул *V. cholerae* O1 и O139 [55].

Позднее были проведены успешные эксперименты по созданию комбинированной вакцины на основе OMVs против возбудителей холеры и ЕТЕС [56]. Интраназальное введение мышам смеси везикул этих возбудителей индуцировало гуморальный иммунный ответ и активировало защиту против обоих патогенов. Причем интересно, что смесь OMVs вызывала формирование гуморально-видоспецифического иммунного ответа против обоих патогенов, сопоставимого с таковым у групп животных, получающих только один тип везикул. Сделан вывод о перспективности объединения везикул различных возбудителей с целью создания вакцинного препарата против нескольких грам-отрицательных бактерий [56].

М. Sedaghat et al. (2019), оценивая формирование гуморального иммунитета после иммунизации мышей везикулами *V. cholerae* O1 *El Tor Inaba*, выявили увеличение уровней сывороточных IgG и, особенно, IgA. Эти показатели постепенно снижались к концу восьмой недели поствакцинального периода, что свидетельствовало о значительном иммунном ответе по сравнению с контрольными группами животных, в том числе получавших коммерческую вакцину [39]. Интересно, что более высокие титры IgG и sIgA были в фекалиях иммунизированных

OMVs мышей. Это позволило предположить, что именно sIgA обеспечивает большую часть защиты от колонизации *V. cholerae* слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а увеличение продукции антител может быть связано с адьювантными свойствами везикул. Наличие у OMVs *V. cholerae* адьювантной активности, способности индуцировать длительную защиту у мышей может служить основанием для разработки нового поколения вакцинных препаратов на основе везикул наружных мембран холерных вибрионов [39].

Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение структуры, факторов образования, функциональной значимости механизмов действия бактериальных везикул, а также роли этих образований в пато- и иммуногенезе различных заболеваний позволят определить научные подходы к разработке вакцинных препаратов на их основе [38]. Использование везикул в качестве средств доставки биологических препаратов и различных антигенов открывает новые возможности для совершенствования терапии и профилактики различных инфекций [38]. Наличие определенных преимуществ у этих структур по сравнению с живыми и сложными химическими вакцинами, возможность использования коктейля из везикул для разработки комплексных вакцин с адресной доставкой делает перспективным развитие данного направления.

Литература

1. Théry S., Witwer K.W., Aikawa E., et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV 2014 guidelines // *J of Extracellular Vesicles*. 2018 Vol.8. P. 1–43.
2. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М., Ткаченко Е.И. Внеклеточные везикулы (экзосомы) и их роль в биологии бактерий и реализации их патогенного потенциала // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020 Т.179, № 7. С. 118–130.
3. Луста К.А., Кондашевская М.В. Участие внеклеточных мембранных нановезикул бактерий в патологических процессах (обзор литературы) // *Вестник новых мед. технологий. Электронное издание*. 2019, № 2. С. 148–157.
4. Луста К.А. Бактериальные мембранные внеклеточные нановезикулы: строение, биогенез, функции, использование в биотехнологии и медицине (обзор) // *Прикладная биохим. и микробиол.* 2015 Т.51, № 5. С. 443–452.
5. Schooling S.R., Beveridge T.J. Membrane vesicles: an overlooked component of the matrices of biofilms // *J Bacteriol.* 2006 Vol.188, №16. P. 5945–5957.
6. Perez-Cruz C., Delgado L., López-Iglesias C., Mercade E. Outer-inner membrane vesicles naturally secreted by gram-negative pathogenic bacteria // *PLoS ONE*. 2015 Vol.10, № 1. e0116896.
7. Horstman A.L., Kuehn M.J. Bacterial surface association of heat-labile enterotoxin through lipopolysaccharide after secretion via the general secretory pathway // *J Biol Chem*. 2002 Vol.277, № 36. P. 32538–32545.
8. Lai C.H., Listgarten M.A., Hammond B.F. Comparative ultrastructure of leukotoxic and non-leukotoxic strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* // *J Periodontol Res*. 1981 Vol.16. P. 379–389.
9. Baumgarten T., Sperling S., Seifert J., von Bergen M., et al. Membrane vesicle formation as a multiple-stress response mechanism enhances *Pseudomonas putida* DOT11E cell surface hydrophobicity and biofilm formation // *Appl Environ Microbiol.* 2012 Vol.78, №17. P. 6217–6224.
10. Kataguchi A., Nakayama K., Ichiyama S., et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* vesicles on coaggregation of *Staphylococcus aureus* to oral microorganisms // *Curr Microbiol.* 2003 Vol.47, №6. P. 485–491.
11. Kuehn M.J., Kesty N.C. Bacterial outer membrane vesicles and the host-pathogen interaction // *Genes Dev*. 2005 Vol.19, №22. P. 2645–2655.
12. Stentz R., Carvalho A.L., Jones E.J., Carding S.R. Fantastic voyage: The journey of intestinal microbiota-derived microvesicles through the body // *Biochem Soc Trans*. 2018 Vol.46. P. 1021–1027.
13. Bose S., Aggarwal S., Singh D. V., Acharya N. Extracellular vesicles: An emerging platform in gram-positive bacteria // *Microb Cell*. 2020 Vol.7, №12. P.312–322.
14. Ellis T.N., Kuehn M.J. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles // *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010 Vol.74, №1. P.81–94.
15. O'Donoghue E.J., Krachler A.M. Mechanisms of outer membrane vesicle entry into host cells // *Cell Microbiol*. 2016 Vol.18, №11. P. 1508–1517.
16. Zakharchevskaya N.B., Vanyushkina A.A., Altukhov I.A., et al. Outer membrane vesicles secreted by pathogenic and nonpathogenic *Bacteroides fragilis* represent different metabolic activities // *Sci. Rep.* 2017 Vol.7. P. 5008.
17. Ellen A.F., Albers S.-V., Huibers W., et al. Proteomic analysis of secreted membrane vesicles of archaeal *Sulfolobus* species reveals the presence of endosome sorting complex components // *Extremophiles*. 2009 Vol.13, №1. P. 67–79.
18. Kunsmann L., Ruter C., Bauwens A., et al. Virulence from vesicles: novel mechanisms of host cell injury by *Escherichia coli* O104:H4 outbreak strain // *Sci Rep*. 2015 Vol.5. P. 13252.
19. Olofsson A., Vallstrom A., Petzold K., et al. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles // *Mol Microbiol*. 2010 Vol.77, №6. P.1539–1555.
20. Zingl F.G., Kohl P., Cakar F., et al. Outer membrane vesiculation facilitates surface exchange and in vivo adaptation of *Vibrio cholerae* // *Cell Host Microbe*. 2020 Vol.27. P. 225–237.
21. Kesty N.C., Mason K.M., Reedy M., et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* vesicles target toxin delivery into mammalian cells // *EMBO J*. 2004 Vol.23, №23. P.4538–4549.
22. Xie H. Biogenesis and function of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles // *Future Microbiol.* 2015 Vol.10, №9. P. 1517–1527.
23. Jin J.S., Kwon S.-O., Moon D.C., et al. *Acinetobacter baumannii* secretes cytotoxic outer membrane protein A via outer membrane vesicles // *J Pone*. 2011 Vol.6, №2. e17027.
24. Соколов А.В., Костин Н.Н., Овчинникова Л.А., и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов в липидоподобных наноконтейнерах и внеклеточных везикулах // *Acta Naturae*. 2019 Т.11, №2 (41). С. 28–41.
25. Lee J.C., Lee E.J., Lee J.H., et al. *Klebsiella pneumoniae* secretes outer membrane vesicles that induce the innate immune response // *FEMS Microbiol. Lett.* 2012 Vol.331, №1. P. 17–24.
26. Shen Y., Letizia M., Torchia, G., et al. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection // *Cell Host Microbe*. 2012 Vol.12. P.509–520.
27. Schetters S.T.T., Jong W.S.P., Horrevorts S.K., et al. Outer membrane vesicles engineered to express membrane-bound antigen program dendritic cells for cross-presentation to CD8⁺ T cells // *Acta Biomater*. 2019 Vol.91. P. 248–257.

28. Johnston E.L., Heras B., Kufer T.A., Kaparakis-Liaskos M. Detection of bacterial membrane vesicles by nod-like receptors // *J Mol Sci.* 2021 Vol.22, №3. P. 1005.
29. Filiano A.J., Xu Y., Tustison N.J., et al. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behavior // *Nature.* 2013 Vol.535. P. 425–429.
30. Kang C.S., Ban M., Choi E.J., et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis // *PLoS ONE.* 2013 Vol.8. e76520.
31. Al-Nedawi K., Mian M.F., Hossain N., et al. Gut commensal microvesicles reproduce parent bacterial signals to host immune and enteric nervous systems // *FASEB J.* 2015 Vol.29. P. 684–695.
32. Yamasaki-Yashiki S., Miyoshi Y., Nakayama T., et al. IgA-enhancing effects of membrane vesicles derived from *Lactobacillus sakei* subsp. *sakei* NBRC15893 // *Biosci. Microbiota Food Health.* 2019 Vol.38. P. 23–29.
33. Fábrega M.J., Rodríguez-Nogales A., Garrido-Mesa J., et al. Intestinal anti-inflammatory effects of outer membrane vesicles from *Escherichia coli* nissle 1917 in dss-experimental colitis in mice // *Front. Microbiol.* 2017 Vol.8. P. 1274.
34. Seo M.K., Park E.J., Ko S.Y., et al. Therapeutic effects of kefir grain *Lactobacillus*-derived extracellular vesicles in mice with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced inflammatory bowel disease // *J Dairy Sci.* 2018 Vol.101. P. 8662–8671.
35. Kim J.H., Jeun E.J., Hong C.P., et al. Extracellular vesicle-derived protein from *Bifidobacterium longum* alleviates food allergy through mast cell suppression // *J Allergy Clin. Immunol.* 2016 Vol.137. P. 507–516.
36. Pritsch M., Ben-Khaled N., Chaloupka M., et al. Comparison of intranasal outer membrane vesicles with cholera toxin and injected MF59C.1 as adjuvants for malaria transmission blocking antigens AnAPN1 and Pfs48/45 // *J Immunology Res.* 2016. e 3576028.
37. Macia L., Nanan R., Hosseini-Beheshti E., Grau G.E. Host- and microbiota-derived extracellular vesicles immune function and disease development // *Int J Mol Sci.* 2020 Vol.21, №1. P. 107.
38. Van der Pol L., Stork M., van der Ley P. Outer membrane vesicles as platform vaccine technology // *Biotechnol J.* 2015 Vol.10, №11. P.1689–1706.
39. Sedaghat M., Siadat S. D., Mirabzadeh E., et al. Evaluation of antibody responses to outer membrane vesicles (OMVs) and killed whole cell of *Vibrio cholerae* O1 El-Tor in immunized mice Iran // *J Microbiol.* 2019 Vol.11, №3. P. 212–219.
40. Bottero D., Zurita M.E., Gaillard M.E., et al. Outer-membrane-vesicle-associated O antigen, a crucial component for protecting against *Bordetella parapertussis* // *Infection Frontiers in immunology.* 2018 Vol.9. P. 2501.
41. Howlader D.R., Koley H., Sinha R., et al. Development of a novel *S. typhi* and paratyphi A outer membrane vesicles based bivalent vaccine against enteric fever // *PLoS ONE.* 2018 Vol.13, №9. e0203631.
42. Schager A.E., Dominguez-Medina C.C., Necchi F., et al. IgG responses to porins and lipopolysaccharide within an outer membrane-based vaccine against nontyphoidal *Salmonella* develop at discordant rates // *mBio.* 2018 Vol.9, №2. e 02379–17.
43. Mitra S., Barman S., Nag D., et al. Outer membrane vesicles of *Shigella boydii* type 4 induce passive immunity in neonatal mice // *Fems Immunology et Medical Microbiology.* 2012 Vol.66, №2. P. 240–250.
44. Корнева А.В., Николаев В.В., Половинкина В.С., и др. Получение, характеристика и вакцинный потенциал поверхностных структур бактериальных возбудителей особо опасных инфекций // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2019 №37. С. 91–92.
45. Pierson T., Matrakas D., Taylor Y.U., et al. Proteomic characterization and functional analysis of outer membrane vesicles of *Francisella novicida* suggests possible role in virulence and use as a vaccine // *J Proteome Res.* 2011 Vol.10, №3. P. 954–967.
46. McCaig W.D., Koller A., Thanassi D.G. Production of outer membrane vesicles and outer membrane tubes by *Francisella novicida* // *J Bacteriol.* 2013 Vol.195, №6. P. 1120–1132.
47. Avila-Calderón E.D., Lopez-Merino A, Jain N., et al. Characterization of outer membrane vesicles from *Brucella melitensis* and protection induced in mice // *Clinical and Developmental Immunology.* 2012 Vol.2. P. 352493.
48. Byvalov A.A., Konyshov I.V., Uversky V.N., et al. *Yersinia* outer membrane vesicles as potential vaccine candidates in protecting against plague // *Biomolecules.* 2020 Vol.10, №12. e.1694.
49. Petersen H., Nieves W., Russell-Lodrigue K., et al. Evaluation of a *Burkholderia pseudomallei* outer membrane vesicle vaccine in nonhuman primates // *Procedia Vaccinal.* 2014 Vol.8. P. 38–42.
50. Baker S.M., Davitt C.J.H., Motyka N., et al. A *Burkholderia pseudomallei* outer membrane vesicle vaccine provides cross protection against inhalational glanders in mice and non-human primates // *Vaccine.* 2017 Vol.5, №4. P. 49.
51. Norris M.H., Khan M.S.R., Chirakul S., et al. Outer membrane vesicle vaccines from biosafe surrogates prevent acute lethal glanders in mice // *Vaccine.* 2018 Vol.6, №1. P. 5.
52. Schild S., Nelson E.J., Camilli A. Immunization with *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles induces protective immunity in mice // *Infect Immun.* 2008 Vol.76, №10. P. 4554–4563.
53. Roy N., Barman S., Ghosh A., et al. Immunogenicity and protective efficacy of *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles in rabbit model // *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010 Vol.60, №1. P.18–27.
54. Bishop A.L., Tarique A.A., Patimalla B., et al. Immunization of mice with *Vibrio cholerae* outer-membrane vesicles protects against hyperinfectious challenge and blocks transmission // *Journal of Infectious Diseases.* 2012 Vol.205, №3. P.412–421.
55. Leitner D.R., Feichter S., Schild-Prüfer K., et al. Lipopolysaccharide modifications of a cholera vaccine candidate based on outer membrane vesicles reduce endotoxicity and reveal the major protective antigen // *Infect Immun.* 2013 Vol.81, №7. P. 2379–2393.
56. Leitner D.R., Lichtenegger S., Temel P., et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles // *Front Microbiol.* 2015 Vol. 6. P. 823.

References

1. Théry S, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV 2014 guidelines. *J Extracellular Vesicles.* 2018; 8:1–43. doi: ORG/10.1080/20013078.2018.1535750
2. Shenderov BA, Sinica AV, Zaharchenko MM, Tkachenko EI. Vnekletochnye vezikuly (ekzosomy) i ih rol' v biologii bakterij i realizacii ih patogennogo potentsiala. *Ekspirmental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2020; 179 (7):118–130. (In Russ). doi: 10.31146/1682-8658-ecg179-7-118-130
3. Lusta KA, Kondashevskaya MV. Uchastie vnekletochnykh membrannykh nanovezikul bakterij v patologicheskikh processah (obzor literatury). *Vestnik novykh med. tekhnologij.* 2019; 2:148–157. (In Russ). doi: 10.24411/2075-4094-2019-16306
4. Lusta KA. Bakterial'nye membrannye vnekletochnye nanovezikuly: stroenie, biogenez, funkcii, ispol'zovanie v biotekhnologii i medicine (obzor). *Prikladnaya biohim. i mikrobiol.* 2015;51(5):443–452. (In Russ). doi:10.7868/S0555109915040091
5. Schooling SR, Beveridge TJ. Membrane vesicles: an overlooked component of the matrices of biofilms. *J Bacteriol.* 2006;188(16):5945–5957. doi: 10.1128/jb.00257-06
6. Perez-Cruz C, Delgado L, López-Iglesias C, Mercade E. Outer-inner membrane vesicles naturally secreted by gram-negative pathogenic bacteria. *PLoS ONE.* 2015;10(1):e0116896. doi: 10.1101/gad.1299905
7. Horstman AL, Kuehn MJ. Bacterial surface association of heat-labile enterotoxin through lipopolysaccharide after secretion via the general secretory pathway. *Biol Chem.* 2002; 277(36): 32538–32545. doi:10.1074/jbc.m203740200
8. Lai CH, Listgarten MA, Hammond BF. Comparative ultrastructure of leukotoxic and non-leukotoxic strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol Res.* 1981;16:379–389. doi: 10.1111/j.1600-0765.1981.tb00989.x
9. Baumgarten T, Sperling S, Seifert J, et al. Membrane vesicle formation as a multiple stress response mechanism enhances *Pseudomonas putida* DOT11E cell surface hydrophobicity and biofilm formation. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6217–6224. doi:10.1128/AEM.01525-12
10. Kamaguchi A, Nakayama K, Ichihama S, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* vesicles on coaggregation of *Staphylococcus aureus* to oral microorganisms. *Curr Microbiol.* 2003;47(6):485–491. doi: 10.1007/s00284-003-4069-6
11. Kuehn MJ, Kesty NC. Bacterial outer membrane vesicles and the host-pathogen interaction. *Genes Dev.* 2005;19(22):2645–2655. doi: 10.1101/gad.1299905
12. Stentz R, Carvalho AL, Jones EJ, Carding SR. Fantastic voyage: The journey of intestinal microbiota-derived microvesicles through the body. *Biochem Soc Trans.* 2018;46:1021–1027. doi: 10.1042/BST20180114
13. Bose S, Aggarwal S, Singh DV, Acharya N. Extracellular vesicles: An emerging platform in gram-positive bacteria. *Microb Cell.* 2020;7(12):312–322. doi: 10.15698/mic2020.12.737
14. Ellis TN, Kuehn MJ. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(1):81–94. doi: 10.1128/MMBR.00031-09
15. O'Donoghue EJ, Krachler AM. Mechanisms of outer membrane vesicle entry into host cells. *Cell Microbiol.* 2016;18(11):1508–1517. doi: 10.1111/cmi.12655
16. Zakharzhevskaya NB, Vanyushkina AA, Altukhov IA, et al. Outer membrane vesicles secreted by pathogenic and nonpathogenic *Bacteroides fragilis* represent different metabolic activities. *Sci. Rep.* 2017;7:5008. doi: 10.1038/s41598-017-05264-6
17. Ellen AF, Albers S-V, Huibers W, et al. Proteomic analysis of secreted membrane vesicles of archaeal *Sulfolobus* species reveals the presence of endosome sorting complex components. *Extremophiles.* 2009;13(1):67–79. doi: 10.1007/s00792-008-0199-x
18. Kunsmann L, Ruter C, Bauwens A, et al. Virulence from vesicles: novel mechanisms of host cell injury by *Escherichia coli* O104:H4 outbreak strain. *Sci Rep.* 2015;5:13252. doi: 10.1038/srep13252
19. Olofsson A, Vallstrom A, Petzold K, et al. Biochemical and functional characterization of *Helicobacter pylori* vesicles. *Mol Microbiol.* 2010;77(6):1539–1555. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07307.x
20. Zingl FG, Kohl P, Cakar F, et al. Outer membrane vesiculation facilitates surface exchange and in vivo adaptation of *Vibrio cholerae*. *Cell Host Microbe.* 2020;27:225–237. doi: org/10.1016/j.chom.2019.12.002
21. Kesty NC, Mason KM, Reedy M, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* vesicles target toxin delivery into mammalian cells. *EMBO J.* 2004;23(23):4538–4549. doi: 10.1038/sj.emboj.7600471
22. Xie H. Biogenesis and function of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Future Microbiol.* 2015;10(9):1517–1527. doi: 10.2217/fmb.15.63
23. Jin JS, Kwon S-O, Moon DC, et al. *Acinetobacter baumannii* secretes cytotoxic outer membrane protein A via outer membrane vesicles. *Journal Pone.* 2011;6(2):e17027. doi: 10.1371/journal.pone.0017027
24. Sokolov AV, Kostin NN, Ovchinnikova LA, et al. Napravlenyj transport lekarstvennykh preparatov v lipidopodobnykh nanokontejnerah i vnekletochnykh vezikulah. *Acta Naturae.* 2019; 11(2, Suppl 41):28–41. (In Russ). doi: 10.32607/20758251-2019-11-2-28-41
25. Lee JC, Lee EJ, Lee JH, et al. *Klebsiella pneumoniae* secretes outer membrane vesicles that induce the innate immune response. *FEMS Microbiol. Lett.* 2012;331(1):17–24. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02549.x
26. Shen Y, Letizia M, Torchia G, et al. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection. *Cell Host Microbe.* 2012;12:509–520. doi: 10.1016/j.chom.2012.08.004

27. Schettlers 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;91:248–257. doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.033
28. Johnston EL, Heras B, Kufer TA, Kaparakis-Liaskos M. Detection of bacterial membrane vesicles by nod-like receptors. *J Mol Sci.* 2021;22(3):1005. doi: 10.3390/jms22031005
29. Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, et al. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behavior. *Nature.* 2013;535:425–429. doi: 10.1038/nature18626
30. Kang CS, Ban M, Choi EJ, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Actinomyces muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS ONE.* 2013;8:e76520. doi: 10.1371/journal.pone.0076520. eCollection 2013
31. Al-Nedawi K, Mian MF, Hossain N, et al. Gut commensal microvesicles reproduce parent bacterial signals to host immune and enteric nervous systems. *FASEB J.* 2015;29:684–695. doi: 10.1096/fj.14-259721
32. Yamasaki-Yashiki S, Miyoshi Y, Nakayama T, et al. IgA-enhancing effects of membrane vesicles derived from *Lactobacillus sakei* subsp. *sakei* NBRC15893. *Biosci. Microbiota Food Health.* 2019;38:23–29. doi:10.12938/bmfh.18-015
33. Fábrega MJ, Rodríguez-Nogales A, Garrido-Mesa J, et al. Intestinal anti-inflammatory effects of outer membrane vesicles from *Escherichia coli* nissle 1917 in dss-experimental colitis in mice. *Front. Microbiol.* 2017;8:1274. doi: 10.3389/fmicb.2017.01274
34. Seo MK, Park EJ, Ko SY, et al. Therapeutic effects of kefir grain *Lactobacillus*-derived extracellular vesicles in mice with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced inflammatory bowel disease. *J Dairy Sci.* 2018;101:8662–8671. doi: 10.3168/jds.2018-15014
35. Kim JH, Jeun EJ, Hong CP, et al. Extracellular vesicle-derived protein from *Bifidobacterium longum* alleviates food allergy through mast cell suppression. *J Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:507–516. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.016
36. Pritsch M, Ben-Khaled N, Chaloupek M, et al. Comparison of intranasal outer membrane vesicles with cholera toxin and injected MF59C.1 as adjuvants for malaria transmission blocking antigens AnAPN1 and Pfs48/45. *J Immunology Res.* 2016;e3576028. doi: 10.1155/2016/3576028
37. Macia L, Nanan R, Hosseini-Beheshti E, Grau G.E. Host- and microbiota-derived extracellular vesicles immune function and disease development. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):107. doi:10.3390/jms21010107
38. van der Pol L, Stork M, van der Ley P. Outer membrane vesicles as platform vaccine technology. *Biotechnol J.* 2015;10(11):1689–1706. doi: 10.1002/biot.201400395
39. Sedaghat M, Siadat SD, Mirabzadeh E, et al. Evaluation of antibody responses to outer membrane vesicles (OMVs) and killed whole cell of *Vibrio cholerae* O1 El-Tor in immunized micelran. *Iran J Microbiol.* 2019;11(3):P.212–219. doi:10.18502/ijm.v11i3.1317
40. Bottero D, Zurita ME, Gaillard ME, et al. Outer-membrane-vesicle-associated O antigen, a crucial component for protecting against *Bordetella parapertussis*. *Infection Frontiers in Immunology.* 2018;9:2501. doi:10.3389/fimmu.2018.02501
41. Howlader DR, Koley H, Sinha R, et al. Development of a novel *S. typhi* and paratyphi A outer membrane vesicles based bivalent vaccine against enteric fever. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203631. doi:10.1371/journal.pone.0203631
42. Schager AE, Dominguez-Medina CC, Necchi F, et al. IgG responses to porins and lipopolysaccharide within an outer membrane-based vaccine against nontyphoidal *Salmonella* develop at discordant rates. *mBio.* 2018;9:e02379–17. doi: 10.1128/mBio.02379-17
43. Mitra S, Barman S, Nag D, et al. Outer membrane vesicles of *Shigella boydii* type 4 induce passive immunity in neonatal mice. *Fems Immunology et Medical Microbiology.* 2012;66(2):240–250. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.01004.x
44. Karneva AV, Nikolaev VB, Polovinkina VS, et al. Poluchenie, harakteristika i vakcinyj potencial poverhnostnyh struktur bakterial'nyh vozbuditelej osobo opasnyh infekcij. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii.* 2019;37(Suppl 37):91–92. (In Russ). <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=392565>
45. Pierson T, Matrakas D, Taylor YU, et al. Proteomic characterization and functional analysis of outer membrane vesicles of *Francisella novicida* suggests possible role in virulence and use as a vaccine. *J Proteome Res.* 2011;10(3):954–967. doi: 10.1021/pr1009756
46. McCaig WD, Koller A, Thanassi DG. Production of outer membrane vesicles and outer membrane tubes by *Francisella novicida*. *J Bacteriol.* 2013;195(6):1120–1132. doi: 10.1128/JB.02007-12
47. Avila-Calderón ED, Lopez-Merino A, Jain N, et al. Characterization of outer membrane vesicles from *Brucella melitensis* and protection induced in mice. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012;352493. doi:10.1155/2012/352493
48. Byvalov AA, Konyshv IV, Uversky VN, et al. *Yersinia* outer membrane vesicles as potential vaccine candidates in protecting against plague. *Biomolecules.* 2020;10(12):e1694. doi: 10.3390/biom10121694
49. Petersen H, Nieves W, Russell-Lodrigue K, et al. Evaluation of a *Burkholderia pseudomallei* outer membrane vesicle vaccine in nonhuman primates. *Procedia Vaccinal.* 2014;8:38–42. doi: 10.1016/j.provac.2014.07.007
50. Baker SM, Davitt CJ, H, Motyka N, et al. A *Burkholderia pseudomallei* outer membrane vesicle vaccine provides cross protection against inhalational glanders in mice and non-Human primates. *Vaccine.* 2017;5(4):49. doi: 10.3390/vaccines5040049
51. Norris MH, Khan MSR, Chirakul S, et al. Outer membrane vesicle vaccines from biosafe surrogates prevent acute lethal glanders in mice. *Vaccine.* 2018;6(1):5. doi: 10.3390/vaccines6010005
52. Schild S, Nelson EJ, Camilli A. Immunization with *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles induces protective immunity in mice. *Infect Immun.* 2008;76(10):4554–4563. doi: 10.1128/IAI.00532-08
53. Roy N, Barman S, Ghosh A, et al. Immunogenicity and protective efficacy of *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles in rabbit model. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;60(1):18–27. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00692.x
54. Bishop AL, Tarique AA, Patimalla B, et al. Immunization of mice with *Vibrio cholerae* outer-membrane vesicles protects against hyperinfectious challenge and blocks transmission. *Journal of Infectious Diseases.* 2012;205(3):412–421. doi: 10.1093/infdis/jir756
55. Leitner DR, Feichter S, Schild-Prüfert K, et al. Lipopolysaccharide modifications of a cholera vaccine candidate based on outer membrane vesicles reduce endotoxicity and reveal the major protective antigen. *Infect Immun.* 2013;81(7):2379–2393. doi: 10.1128/IAI.01382-12
56. Leitner DR, Lichtenegger S, Temel P, et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles. *Front Microbiol.* 2015;6:823. doi: 10.3389/fmicb.2015.00823

Об авторах

- **Наталья Дмитриевна Омельченко** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. natalya.omelchenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>.
- **Инна Александровна Иванова** – к. б. н., ведущий научный сотрудник с врио зав. лабораторией иммунологии ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ivanova_ia@antiplague.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>.
- **Ольга Викторовна Дуванова** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. olga_duvanova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1702-1620>.
- **Елена Сергеевна Шипко** – младший научный сотрудник лаборатории диагностики ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. helena.shipman@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-8517-2789>.
- **Анна Владимировна Филиппенко** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ООИ, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. annushka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>.
- **Анастасия Александровна Труфанова** – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. nastyasia61@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>.

Поступила: 29.06.2021. Принята к печати: 14.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia D. Omelchenko** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Immunology Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. natalya.omelchenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>.
- **Inna A. Ivanova** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher with Acting Head of the Immunology Laboratory Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. ivanova_ia@antiplague.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>.
- **Olga V. Duvanova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Diagnostic Laboratory Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. olga_duvanova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1702-1620>.
- **Elena S. Shipko** – Junior Researcher, Laboratory of Diagnostic Laboratory Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. helena.shipman@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-8517-2789>.
- **Anna V. Filippenko** – Junior Researcher, Laboratory of Immunology Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. filippenko.annushka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>.
- **Anastasia A. Trufanova** – Junior Researcher, Laboratory of Immunology Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia. nastyasia61@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>.

Received: 29.06.2021. Accepted: 14.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.