



ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ МИКРОВЕЗИКУЛЯРНЫЕ ЧАСТИЦЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

А. Е. ПЕТРЕНКО^{1,2}, Я. Ш. ШВАРЦ¹, С. Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ¹

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)», г. Новосибирск, РФ

В обзоре дается представление об основных классах внеклеточных микровезикулярных частиц, механизмах их биогенеза и возможной роли в развитии туберкулезной инфекции. Особое внимание уделено роли апоптоза инфицированных микобактериями туберкулеза макрофагов, генерации апоптотических эктосом и участию последних в формировании противотуберкулезного иммунного ответа.

Заключение: механизмы апоптотического блеббинга, собственно эктосомы и процессы клиринга этих частиц, возможно, могут стать в будущем новым инструментом патогенетической терапии туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, апоптоз, апоптотические тельца, эктосомы, экзосомы

Для цитирования: Петренко А. Е., Шварц Я. Ш., Белгородцев С. Н. Внеклеточные микровезикулярные частицы в патогенезе туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 41-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-41-51

EXTRACELLULAR MICROVESICULAR PARTICLES IN THE PATHOGENESIS OF TUBERCULOSIS

S. E. PETRENKO^{1,2}, YA. SH. SHVARTS¹, S. N. BELOGORODTSEV¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

The review describes main classes of extracellular microvesicular particles, mechanisms of their biogenesis and their potential role in the development of tuberculosis. Special attention is paid to apoptosis of macrophages infected with tuberculous mycobacteria, generation of apoptotic ectosome and involvement of the latter into the formation of anti-tuberculosis immune response. Conclusion: mechanisms of apoptotic blebbing, ectosomes and clearing of these particles possess the potential to become a new tool within pathogenetic therapy of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, apoptosis, apoptotic corpuscles, ectosomes, exosomes

For citations: Petrenko S. E., Shvarts Ya. Sh., Belogorodtsev S. N. Extracellular microvesicular particles in the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 1, P. 41-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-41-51

Высокая заболеваемость и смертность от туберкулеза определяют необходимость поиска новых мишеней для терапевтического воздействия. При туберкулезной инфекции *Mtb* длительно персистируют и размножаются в мононуклеарных фагоцитах, при этом такие инфицированные клетки часто генерируют внеклеточные везикулярные микрочастицы [106]. Не исключено, что воздействие на генерацию этих частиц может стать эффективным инструментом воздействия на течение патологического процесса.

В последнее десятилетие появились работы, свидетельствующие об участии в патогенезе туберкулеза внеклеточных микровезикулярных частиц. Эти микрочастицы переносят одновременно разные классы биомолекул, в том числе биологически активные полипептиды, нуклеиновые кислоты, липиды, стеролы и другие соединения. Наряду с контактами клетка-клетка и секретируемыми веществами, везикулярные частицы – важнейшие участники межклеточных коммуникаций [60, 102, 111]. Передача сигнала через частицы может происходить как при непосредственном взаимодействии мембранных молекул везикулярных частиц с мембранными белками клеток-реципиентов, так и при попадании содержимого микровезикул в клетку-реципиент.

Микрочастицы различаются по клеточному происхождению, биогенезу, размерам и функциям. По размеру основные типы микрочастиц, происходящих из эукариотических клеток, делятся на апоптотические тельца (АТ) – 500-5000 нм, эктосомы (апоптотические микровезикулы, МВ) – 100-1000 нм и экзосомы (Э) – 30-100 нм [7, 82]. Деление микрочастиц по величине не абсолютно, так как их размеры могут отчасти перекрывать друг друга. Выделение внеклеточных частиц в большинстве исследований производят методом дифференциального центрифугирования. При ускорении около 2000×g выделяются более крупные апоптотические тельца и клеточный дебрис, при 10000-20000×g – эктосомы, а при 100000 и 200000×g – экзосомы [25, 37]. Формирование экзосом происходит в процессе эндоцитоза при слиянии образовавшихся зрелых мультивезикулярных телец с плазматической мембраной клетки-продукта [1, 2]. Генерация экзосом клетками-продуктами осуществляется конституционально, но может быть значительно ускорена при гипоксии, окислительном стрессе, дефиците глюкозы и других воздействиях [9, 33, 76]. Эктосомы образуются путем выпячивания плазматической мембраны и отшнуровывания ее вместе с частью цитоплазмы

от клетки-донора в виде микропузырька [2]. Активность базальной продукции микровезикул обычно невысока, но при увеличении концентрации цитоплазматического кальция, особенно при апоптозе, резко возрастает [11, 50]. Например, стимуляция клеток форболовыми эфирами приводит к активации протеинкиназы C и росту концентрации кальция в цитоплазме, что резко усиливает продукцию эктосом [23, 24]. Процесс генерации эктосом также называют блеббингом (от слова *bleb* – пузырек). Апоптотические тельца, как и следует из их названия, образуются при апоптозе – они являются фактически останками клеток, содержащими фрагменты ядра, остатки органелл и цитоплазмы. Уменьшение размера этих частиц по сравнению с исходными клетками в значительной степени определяется потерей участков цитоплазмы и находящихся в них структур в процессе блеббинга.

Везикулярные микрочастицы участвуют во множестве различных физиологических и патологических процессов. В последние годы ведется изучение роли этих частиц при самых разнообразных заболеваниях, в том числе при раке, воспалительных и аутоиммунных процессах, нейродегенеративных заболеваниях, атеросклерозе, инфекционных заболеваниях. Имеются примеры их успешного использования в качестве инструмента диагностики и в более редких случаях – лечения патологических процессов [85]. В настоящее время исследования по применению внеклеточных микровезикул в качестве биомаркеров, средств терапии, вакцинации и доставки лекарств развиваются чрезвычайно интенсивно. Вместе с тем число таких работ в области фтизиатрии пока весьма невелико.

Экзосомы и туберкулез

Общая характеристика экзосом

Биогенез экзосом тесно связан с формированием и созреванием эндосом [3, 45]. На первом этапе формируются инвагинации убиквитинированных участков плазматической мембраны клетки, которые затем превращаются в ранние эндосомы. На поверхности таких эндосом найдены малые ГТФ-азы семейства Rab, в частности Rab5, которые регулируют транспорт различных везикулярных частиц внутри клетки. Процесс созревания и превращения ранних эндосом в поздние эндосомы (также называемые мультивезикулярными тельцами) включает появление на мембране эндосомы Rab7 и высвобождение с их поверхности Rab5. В конечном счете поздняя эндосома приобретает округлую форму и содержит в себе большое количество (как правило более 30) мелких интралюминальных везикул. В процессе образования интралюминальных/интраэндосомальных везикул большую роль играет эндосомальный сортирующий транспортный комплекс (ESCRT) [1, 3]. Последний состоит из нескольких субъединиц: ESCRT-0, -1, -2 и -3. Уста-

новлено, что одним из механизмов захвата белков в интралюминальные везикулы является взаимодействие этих белков с убиквитин-связывающими участками ESCRT-0, что запускает процесс инвагинации мембраны мультивезикулярного тельца [95] (однако существуют также ESCRT-независимые механизмы [51]). Сформированная таким образом поздняя эндосома может слиться с лизосомой или с плазматической мембраной. Перед слиянием с лизосомой в эндосоме закисляется содержимое и накапливаются гидролитические протеазы, что способствует в дальнейшем ее деградации в лизосоме [57, 66]. При слиянии с плазматической мембраной мультивезикулярное тельце приобретает маркеры Rab27a или Rab27b, обеспечивающие высвобождение интралюминальных везикул во внеклеточное пространство. Высвобожденные в результате везикулы называются экзосомами.

Экзосомы содержат множество липидов, белков и нуклеиновых кислот. При этом считается, что молекулярный состав экзосом зависит от типа клеток-продуцентов и их функционального состояния [99]. Основные гидрофобные молекулы, содержащиеся в экзосомах – это холестерин, сфингомиелин, гликосфинголипиды, фосфатидилхолин с насыщенными жирными кислотами [22, 62, 96]. Из РНК в экзосомах найдены микроРНК и другие некодирующие РНК, тРНК, функциональные мРНК, рРНК [12, 73, 101, 105]. В экзосомах также была найдена двухцепочечная ДНК (дцДНК) [56, 97]. Среди белков в экзосомах найдены в большом количестве специфические факторы иммунной системы, компоненты ESCRT, белки, необходимые для внутриклеточного транспорта, и белки, включенные в липидные рафты. В экзосомах найдены цитокины, тетраспанины, молекулы комплексов гистосовместимости I и II типов, гликозилфосфатидилинозитол-заякоренные белки, Rabs, SNARES и флотиллин [30, 84, 90, 98, 102, 110, 112]. Универсальные полипептидные маркеры экзосом – тетраспанины CD63, CD81, CD9, а также Hsp70 [100].

Экзосомы могут генерироваться самыми разными типами клеток, в том числе В-лимфоцитами [82], цитотоксическими Т-лимфоцитами [77], дендритными клетками [112], макрофагами [5], клетками микроглии [78], фибробластами [47], клетками ворсин хориона [64], ретикулоцитами [49, 104], тромбоцитами [42], мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) [58], тучными клетками [83]. В легких, кроме этого, экзосомы могут генерироваться альвеолярными макрофагами, эндотелиальными, стволовыми, эпителиоидными и другими клетками [4].

Экзосомы при туберкулезной инфекции

В последние несколько лет появились публикации о возможной роли экзосом в патогенезе туберкулеза, начали появляться исследования этих частиц в качестве перспективных средств вакцинопрофилактики [20, 21, 53], диагностики [28, 61, 65, 68] и лечения [53, 94] заболевания.

Показано, что экзосомы, выделенные из инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов, могут способствовать выживанию и персистенции микобактерий или усиливать их вирулентность [67, 91]. Экзосомы, выделенные из *M. tuberculosis*-инфицированных, но неинтактных макрофагов, содержат в себе измененный комплекс белков. В частности, в них присутствует значительно больше таких белков, как HSP90, виментин, коронамин 1 С, моэзин, L-аминокислотная оксидаза (LAAO) [28]. Показано, что эти белки играют значительную роль во взаимодействии хозяин – микобактерия [34, 80, 89]. Также специфическими маркерами экзосом при инфекции *M. tuberculosis* могут служить следующие 8 белков: Antigen 85B, Antigen 85C, Apa, BfrB, GlcB, HspX, KatG, Mpt64 [52]. Известно, что Antigen 85B, Antigen 85C, Apa, GlcB являются адгезивными молекулами [55], тогда как BfrB, HspX, KatG, Mpt64 связаны с вирулентностью микобактерии [32]. Из них BfrB, KatG, Mpt64 отвечают за внутриклеточную персистенцию и выживание *M. tuberculosis* [71, 72, 75, 86].

Недавно группа исследователей выявила наличие в экзосомах, происходящих из БЦЖ-инфицированных человеческих макрофагов, микроРНК, меняющие метаболизм хозяина таким образом, чтобы улучшить выживаемость бактерий внутри клеток [5].

Экзосомы, выделенные из *M. tuberculosis*-инфицированных макрофагов, могут служить также инструментом для успешной персистенции микобактерии в клетках туберкулезного очага. Макрофаги, внутри которых находятся микобактерии, способствуя выживанию последних, не отвечают на воздействие ИФН- γ , который опосредует такие важные для борьбы с инфекцией механизмы, как экспрессия индуцибельной NO-синтазы и НАДФН-оксидазы, обеспечивающие продукцию активных форм кислорода и азота и тем самым киллинг патогенов. Также ИФН- γ облегчает процессинг и презентацию антигена посредством индукции экспрессии МНСII в макрофагах-реципиентах. Микобактерии туберкулеза способны блокировать ответ макрофагов на ИФН- γ как непосредственно, находясь внутри клетки, так и посредством включения своих антигенов в состав экзосом, секретируемых во внеклеточную жидкость [91]. Однако не исключено, что этот эффект достигается не с помощью экзосом клеток хозяина, а с помощью собственных мембранных везикул *M. tuberculosis* [8].

Вместе с тем экзосомы способны усиливать провоспалительные эффекты микобактерий, с одной стороны, увеличивая их патогенность и деструкцию тканей, а с другой – способствуя элиминации возбудителя. Установлено, что экзосомы, выделенные из инфицированных микобактериями клеток, стимулируют провоспалительный ответ макрофагов [17, 18]. Провоспалительный эффект таких экзосом в значительной степени опосреду-

ется наличием на их поверхности белка теплового шока Hsp70. Данный белок, связываясь с соответствующими TLR-рецепторами клеток, усиливает активацию NF- κ B и продукцию ФНО- α , а также ускоряет созревание фагосом и слияние фагосом с лизосомами, тем самым ускоряя гибель внутриклеточных микобактерий [6]. Также экзосомы инфицированных макрофагов индуцируют в интактных макрофагах повышенную продукцию таких цитокинов и хемокинов, как ФНО- α , моноцитарный хемотаксический белок-5 (MCP-5), макрофагальный воспалительный белок-1 α (MIP-1 α), макрофагальный воспалительный белок-1 β (MIP-1 β), регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками фактора (RANTES), Г-КСФ, растворимая молекула межклеточной адгезии sICAM-1, макрофагальный воспалительный белок-2 (MIP-2) и антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra). В экспериментах *in vivo* показано, что эти экзосомы способны рекрутировать моноциты и лимфоциты в очаг воспаления [92]. Кроме того, экзосомы могут участвовать в презентации антигенов микобактерии CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеткам и стимулировать иммуновоспалительный ответ [35].

Презентация антигенов *M. tuberculosis* Т-клеткам может происходить непосредственно при участии экзосом или путем кросс-презентации. Значимость вклада в индуцируемый экзосомами Т-клеточный ответ по сравнению с другими путями презентации остается неизвестной [94].

Показано, что экзосомы, выделенные из инфицированных микобактериями макрофагов, способны стимулировать образование Т-клеток памяти [20]. При этом иммунизация такими экзосомами вызывает преимущественно Th1-ответ, способствуя более эффективному формированию противотуберкулезного иммунитета. По этому показателю иммунизация экзосомами превосходит иммунизацию БЦЖ [20]. Поскольку получение экзосом из инфицированных микобактериями макрофагов – трудоемкая и времязатратная задача, поиск способов доставки микобактериальных антигенов в экзосомы является перспективным направлением дальнейших исследований. Одним из таких путей может служить убиквитинилирование целевых антигенных белков [21, 95].

Считается, что РНК, содержащаяся в экзосомах больных туберкулезом, может иметь большую диагностическую ценность. Действительно, в экзосомах, выделенных из сыворотки здоровых людей, у пациентов с латентным туберкулезом и с активным туберкулезом экспрессируются разные профили генов [65]. Различия между этими группами подтверждаются также и белковым составом экзосом [52]. Профили микроРНК из экзосом, выделенных из плевральной жидкости больных туберкулезом, раком легких и пневмонией, также отличаются друг от друга и могут служить потенциальными биомаркерами этих заболеваний [61].

Микровезикулы *M. tuberculosis*

Не только инфицированные клетки, но и сами микобактерии способны выделять мембранные везикулы размером 20-250 нм. К настоящему времени обнаружено 287 белков, входящих в состав таких везикул [59]. Некоторые из найденных белков играют важную роль в выживаемости и вирулентности микобактерий. К ним, в частности, относятся липопротеины/лиганды к TLR2-рецепторам LppX, LpqH, LpqN, LprA, LprF, LprG, PstS1, PstS2, PstS3. Эти липопротеины опознаются макрофагами и способствуют захвату микобактерий. Другой белок – HbhA, участвует во внеклеточной диссеминации микобактерий; TatA – белок, обуславливающий устойчивость микобактерий к β -лактамным антибиотикам; Hup, Acp – протеины, необходимые для роста микобактерий *in vitro*; FbpA, FbpB, FbpC опосредуют прикрепление микобактерий к макрофагам; SodB необходим для внутриклеточной выживаемости микобактерий [59].

Липогликаны и липопротеины, входящие в состав секретируемых микобактерией мембранных везикул, вызывают локальную иммуносупрессию в очаге микобактериальной инфекции. Интересно, что большинство микобактериальных компонентов, включая липоарабиноманнан, липоманнан и липопротеины LpqH, LprG, содержатся не столько в экзосомах инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов, сколько в мембранных везикулах, происходящих из самой микобактерии [8].

Мембранные везикулы, секретируемые *M. tuberculosis* в условиях недостатка железа, содержат железосвязывающие хелаты, в частности микобактин, что служит одним из способов приспособления микобактерии к дефициту железа [79].

Апоптотические тельца, экзосомы и туберкулез

Биогенез эктосом связан с изменением фосфолипидного состава участка плазматической мембраны клетки-донора. В обычных условиях во внутреннем слое плазматической мембраны находятся аминокислоты – фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, тогда как во внешнем слое преимущественно располагаются фосфатидилхолин и сфингомиелин. Существуют три фермента, обеспечивающих перенос фосфолипидов из одного слоя плазматической мембраны в другой: флиппаза – переносит фосфолипиды из внутреннего слоя в наружный, флоппаза – из наружного слоя во внутренний, липидная скрамблаза – неспецифично переносит фосфолипиды из одного слоя в другой. Резкое и значительное увеличение концентрации цитоплазматического кальция, характерное для апоптоза, активирует флоппазу и скрамблазу, но ингибирует флиппазу, при этом благодаря кальций-зависимому протеолизу цитоскелета происходит отсоединение микровезикул [2, 44]. В результате транслокации

анионного фосфатидилсерина на внешний слой клеточной мембраны поверхность клетки модифицируется и приобретает отрицательный заряд. Соответственно, образующиеся эктосомы несут на поверхности преимущественно отрицательные заряды. Количество выделяемых апоптотических микровезикул увеличивается при наличии онкогенных процессов. Это связано с высокой экспрессией опухолевыми клетками ГТФ-связывающего белка фактора АДФ-рибозилирования (ARF6) [70].

В экзосомах найдены мембранные белки клеточных продуцентов, а также цитозольное содержимое: рецепторы к хемокинам, Fas лиганд, рецепторы к факторам роста, мРНК, микроРНК, одноцепочечная ДНК (оцДНК), митохондриальная ДНК и др. [10, 19, 40, 93].

Апоптотические тельца образуются в результате апоптоза, имеют больший размер, чем экзосомы, и характеризуются присутствием внутри них остатков ядра и клеточных органелл. Однако в ходе апоптоза могут также появляться везикулярные клеточные фрагменты, более мелкие, чем классические апоптотические тельца. Такие клеточные ремнанты многие авторы так же называют экзосомами [2]. Апоптотические тельца могут переносить различные виды ДНК, РНК, белки и липиды [15, 16]. Тромбоспондины и С3b являются маркерами апоптотических телец [2]. На АТ также находятся специфичные для клетки-продуцента маркеры [48].

Исследование содержания РНК в частицах различного происхождения показало значительно меньшее содержание рРНК в экзосомах, чем в апоптотических тельцах [25].

Несмотря на то что *M. tuberculosis* – внутриклеточный патоген, эффективно избегающий Т-клеточного ответа на свои антигены, CD8⁺ Т-лимфоциты, реагирующие на внутриклеточные антигены, участвуют в защите хозяина от *Mtb*-инфекции [109]. Они распознают антигены, взаимодействуя с комплексом МНСI, связывающим в цитозоле чужеродные пептиды [13]. Неудивительно, что именно CD8⁺ Т-лимфоциты являются ключевыми клетками в борьбе против внутриклеточных микроорганизмов, в частности против вирусов.

Апоптотические микровезикулы, происходящие из инфицированных микобактериями макрофагов, – важный источник бактериальных антигенов. Взаимодействие комплекса МНСI-микобактериальные антигены с Т-клетками может осуществляться при участии этих частиц. Процесс представления комплекса МНСI-микобактериальные антигены Т-лимфоцитам с помощью везикулярных частиц реализуется в ходе так называемого кросс-прайминга Т-клеток и последующей кросс-презентации микобактериальных антигенов Т-клеткам в очаге инфекции [14]. Чтобы данный процесс произошел, дендритные клетки (ДК) и/или неинфицированные макрофаги захватывают переносимые антигены везикулярные частицы зараженных апоптотирующих

макрофагов, осуществляют процессинг антигенов и мигрируют с ними в дренирующие лимфатические узлы.

Процессинг антигена в ДК и в других антигенпрезентирующих клетках происходит следующим образом. Специальный белковый комплекс, транспортер, ассоциированный с процессингом антигенов (ТАР), переносит пептиды чужеродных белков в эндоплазматический ретикулум, где они ассоциируются с главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса I и вместе с ним попадают на поверхность клетки. В таком виде комплекс МНСI-пептид может презентироваться Т-клеткам [26].

При презентации антигена $CD8^+$ Т-лимфоциты активируются только в том случае, если до активации их предшественники – наивные Т-лимфоциты, были праймированы первичным взаимодействием с микобактериальными антигенами. Процесс прайминга наивных Т-лимфоцитов происходит в лимфоузлах. Под действием первичной встречи с антигеном рецепторы наивных Т-лимфоцитов получают способность распознавать и длительно высокоаффинно взаимодействовать с пептидным антигеном на антигенпрезентирующих клетках. Взаимодействие Т-клеток с МНСI-антиген-презентирующими клетками приводит к быстрой пролиферации и миграции $CD8^+$ Т-лимфоцитов в очаг инфекции, где последние, повторно встречаясь с антигеном, будучи сенсibilизированными, легко активируются и осуществляют киллинг инфицированных клеток и патогенов.

Путь МНСI-опосредованной активации $CD8^+$ Т-клеток возможен только для презентации пептидных молекул, попавших в цитозоль ДК. Возможны два пути попадания антигенов микобактерий в ДК для прайминга наивных Т-клеток: 1) *Mtb* непосредственно инфицируют дендритные клетки [27, 46]; 2) дендритные клетки не инфицируются, но захватывают микобактериальные антигены в виде микровезикул из погибающих инфицированных клеток [88]. Роль прямого заражения ДК маловероятна, так как в этом случае *Mtb* попадают в фагосомы и их антигены могут проникнуть в цитозоль только за счет непосредственного перемещения оттуда *Mtb* [103] либо за счет ESX-1-зависимого (ESAT-6 секретирующая система-1 *Mtb*) повреждения мембраны фагосомы и утечки антигенов [43]. Однако эксперименты показывают, что транслокация микобактерий и их антигенов из фагосом требует дней, тогда как фактически вся презентация происходит в течение часов [38, 39]. Более того, микобактерия туберкулеза, являясь успешным внутриклеточным патогеном, в случае непосредственного инфицирования ДК эффективно ингибирует активацию ДК и ДК-опосредованный транспорт микобактериальных антигенов в лимфатические узлы [41]. В то же время путь кросс-прайминга Т-клеток за счет микобактериальных антигенов, содержащихся в эктосомах, представляется практически доказан-

ным, так как имеет множество экспериментальных подтверждений.

Так, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* с внеклеточными частицами, полученными из *M. tuberculosis*-инфицированных ДК и макрофагов, показано, что внеклеточные частицы, являющиеся апоптотическими тельцами, содержали в своем составе только микобактериальные антигены, но не сами бактерии [107]. $CD8^+$ Т-лимфоциты в результате взаимодействия с дендритными клетками, захватившими апоптотические тельца, были успешно активированы [88, 108].

Эксперименты на животных с интратрахеальным введением проапоптотических *Mtb*-инфицированных макрофагов показали увеличенное количество ТВ10.4-специфичных $CD8^+$ Т-лимфоцитов в дренирующих лимфатических узлах по сравнению с введением контрольных макрофагов дикого типа. ТВ10.4 – микобактериальный антиген, вызывающий иммунодоминантный ответ при аэрозольной *Mtb*-инфекции в низких дозах. Апоптотическая активность инфицированных макрофагов играла решающую роль – добавление к проапоптотическим макрофагам ингибиторов каспаз 8 и 9, ингибирование в них апоптоза отменяло этот эффект [29]. Защитная роль апоптоза инфицированных макрофагов показана в большом количестве современных исследований [31, 63, 69, 74].

Интересно, что не только $CD8^+$, но и $CD4^+$ -опосредованный ответ на *Mtb* стимулируется апоптотическими частицами. Установлено, что при фагоцитозе дендритными клетками апоптотических телец, несущих микобактериальные антигены, повышается МНСII-опосредованная презентация антигенов $CD4^+$ Т-лимфоцитам [14]. Последние являются важными участниками противотуберкулезного иммунитета [54].

Недавние исследования показали, что *M. tuberculosis* ингибирует апоптоз через протеиновую фосфатазу Mg^{2+}/Mn^{2+} -зависимую 1A (PPM1A). Индукция повышенных количеств этой фосфатазы контролирует как внешний, так и внутренний путь апоптоза клеток-хозяев. На основании данных о фосфорилируемых в результате активности PPM1A-белков сделан вывод, что ключевым моментом сигнального пути, опосредованного PPM1A, является ингибирование JNK (с-Jun-NH2-терминальной протеинкиназы). Руководствуясь данной находкой можно найти селективные индукторы апоптоза в инфицированных *Mtb*-клетках. Агонист фосфорилирования JNK (анизомидин) может противодействовать усилению регуляции PPM1A и восстанавливать способность макрофагов претерпевать апоптоз в ответ на инфекцию *Mtb* [87].

В формировании *Mtb*-индуцированной гранулематозной инфильтрации принимают участие не только макрофаги, но и другие клетки, в том числе МСК [81]. По нашим данным, МСК быстро погибают апоптотическим путем под действием микобактерий. По предварительным результатам, 2-крат-

ное внутривенное введение апоптотических телец и экзосом из МСК мышам с острой туберкулезной инфекцией значительно снижает микобактериальную нагрузку в пораженных органах.

Апоптоз-зависимая элиминация микобактерий позволяет думать о существенном вкладе апоптотических телец и апоптотических микровезикул в

формирование антимиkobактериальной резистентности. Очевидно, механизмы формирования и клиренса этих частиц при туберкулезе могут явиться новой перспективной мишенью для патогенетической терапии, а сами частицы – стать основой для создания противотуберкулезных вакцин и биологических препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тамкович С. Н., Тутанов О. С., Лактионов П. П. Экзосомы: механизмы возникновения, состав, транспорт, биологическая активность, использование в диагностике // Биологические мембраны. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 163-175.
2. Akers J. C., Gonda D., Kim R., Carter B. S., Chen C. C. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies // J. Neurooncol. – 2013. – Vol. 113, № 1. – P. 1-11.
3. Alenquer M., Amorim M. J. Exosome biogenesis, regulation, and function in viral infection // Viruses. – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 5066-5083.
4. Alipoor S. D., Mortaz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaedi M., Adcock I. M. Exosomes and exosomal miRNA in respiratory diseases // Mediators. Inflamm. – 2016. – Vol. 5628404.
5. Alipoor S. D., Mortaz E., Tabarsi P. et al. Bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages // J. Transl. Med. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 105.
6. Anand P. K., Anand E., Bleck C. K., Anes E., Griffiths G. Exosomal Hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. e10136.
7. Andre F., Scharzt N. E., Movassagh M. et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes // Lancet. – 2002. – Vol. 360, № 9329. – P. 295-305.
8. Athman J. J., Wang Y., McDonald D. J., Boom W. H., Harding C. V., Wearsch P. A. Bacterial membrane vesicles mediate the release of *Mycobacterium tuberculosis* lipoglycans and lipoproteins from infected macrophages // J. Immunol. – 2015. – Vol. 195, № 3. – P. 1044-1053.
9. Atienzar-Aroca S., Flores-Bellver M., Serrano-Heras G. et al. Oxidative stress in retinal pigment epithelium cells increases exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells // J. Cell. Mol. Med. – 2016. – Vol. 20, № 8. – P. 1457-1466.
10. Balaj L., Lessard R., Dai L. et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences // Nat. Commun. – 2011. – Vol. 2. – P. 180.
11. Baroni M., Pizzirani C., Pinotti M. et al. Stimulation of P2 (P2X7) receptors in human dendritic cells induces the release of tissue factor-bearing microparticles // FASEB. J. – 2007. – Vol. 21, № 8. – P. 1926-1933.
12. Batagov A. O., Kurochkin I. V. Exosomes secreted by human cells transport largely mRNA fragments that are enriched in the 3'-untranslated regions // Biol Direct. – 2013. – Vol. 8. – P. 12.
13. Behar S. M. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – Vol. 783. – P. 141-163.
14. Behar S. M., Martin C. J., Nunes-Alves C., Divangahi M., Remold H. G. Lipids, apoptosis, and cross-presentation: links in the chain of host defense against *Mycobacterium tuberculosis* // Microbes Infect. – 2011. – Vol. 13, № 8-9. – P. 749-756.
15. Berda-Haddad Y., Robert S., Salers P. et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1α // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2011. – Vol. 108, № 51. – P. 20684-20689.
16. Bergsmedh A., Szeles A., Henriksson M. et al. Horizontal transfer of oncogenes by uptake of apoptotic bodies // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2001. – Vol. 98, № 11. – P. 6407-6411.
17. Bhatnagar S., Schorey J. S. Exosomes released from infected macrophages contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and are proinflammatory // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, № 35. – P. 25779-25789.

REFERENCES

1. Tamkovich S.N., Tutanov O.S., Laktionov P.P. Exosomes: genetic mechanisms, composition, transport, biological activity, utilization for diagnostic purposes. *Biologicheskiye Membrany*, 2016, vol. 33, no. 3, pp. 163-175. (In Russ.)
2. Akers J.C., Gonda D., Kim R., Carter B.S., Chen C.C. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J. Neurooncol.*, 2013, vol. 113, no. 1, pp. 1-11.
3. Alenquer M., Amorim M.J. Exosome biogenesis, regulation, and function in viral infection. *Viruses*, 2015, vol. 7, no. 9, pp. 5066-5083.
4. Alipoor S.D., Mortaz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaedi M., Adcock I. M. Exosomes and exosomal miRNA in respiratory diseases. *Mediators. Inflamm.*, 2016, vol. 5628404.
5. Alipoor S.D., Mortaz E., Tabarsi P. et al. Bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages. *J. Transl. Med.*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 105.
6. Anand P.K., Anand E., Bleck C.K., Anes E., Griffiths G. Exosomal Hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. e10136.
7. Andre F., Scharzt N.E., Movassagh M. et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes. *Lancet*, 2002, vol. 360, no. 9329, pp. 295-305.
8. Athman J.J., Wang Y., McDonald D.J., Boom W.H., Harding C.V., Wearsch P.A. Bacterial membrane vesicles mediate the release of *Mycobacterium tuberculosis* lipoglycans and lipoproteins from infected macrophages. *J. Immunol.*, 2015, vol. 195, no. 3, pp. 1044-1053.
9. Atienzar-Aroca S., Flores-Bellver M., Serrano-Heras G. et al. Oxidative stress in retinal pigment epithelium cells increases exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 2016, vol. 20, no. 8, pp. 1457-1466.
10. Balaj L., Lessard R., Dai L. et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat. Commun.*, 2011, vol. 2, pp. 180.
11. Baroni M., Pizzirani C., Pinotti M. et al. Stimulation of P2 (P2X7) receptors in human dendritic cells induces the release of tissue factor-bearing microparticles. *FASEB. J.*, 2007, vol. 21, no. 8, pp. 1926-1933.
12. Batagov A.O., Kurochkin I.V. Exosomes secreted by human cells transport largely mRNA fragments that are enriched in the 3'-untranslated regions. *Biol Direct.*, 2013, vol. 8, pp. 12.
13. Behar S.M. Antigen-specific CD8(+) T cells and protective immunity to tuberculosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, vol. 783, pp. 141-163.
14. Behar S.M., Martin C.J., Nunes-Alves C., Divangahi M., Remold H.G. Lipids, apoptosis, and cross-presentation: links in the chain of host defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect.*, 2011, vol. 13, no. 8-9, pp. 749-756.
15. Berda-Haddad Y., Robert S., Salers P. et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1α. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 51, pp. 20684-20689.
16. Bergsmedh A., Szeles A., Henriksson M. et al. Horizontal transfer of oncogenes by uptake of apoptotic bodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, vol. 98, no. 11, pp. 6407-6411.
17. Bhatnagar S., Schorey J.S. Exosomes released from infected macrophages contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and are proinflammatory. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, no. 35, pp. 25779-25789.

18. Bhatnagar S., Shinagawa K., Castellino F.J., Schorey J.S. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response *in vitro* and *in vivo* // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, № 9. – P. 3234-3244.
19. Burger D., Schock S., Thompson C. S., Montezano A. C., Hakim A. M., Touyz R. M. Microparticles: biomarkers and beyond // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2013. – Vol. 124, № 7. – P. 423-441.
20. Cheng Y., Schorey J. S. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 43, № 12. – P. 3279-3290.
21. Cheng Y., Schorey J. S. Targeting soluble proteins to exosomes using a ubiquitin tag // *Biotechnol. Bioeng.* – 2016. – Vol. 113, № 6. – P. 1315-1324.
22. Choi D. S., Kim D. K., Kim Y. K., Gho Y. S. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes // *Proteomics*. – 2013. – Vol. 13, № 10-11. – P. 1554-1571.
23. Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more // *Trends. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 43-51.
24. Cocucci E., Racchetti G., Podini P., Meldolesi J. Enlargeosome traffic: exocytosis triggered by various signals is followed by endocytosis, membrane shedding or both // *Traffic*. – 2007. – Vol. 8, № 6. – P. 742-757.
25. Crescitelli R., Lässer C., Szabó T.G. et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes // *J. Extracell. Vesicles*. – 2013. – Vol. 2.
26. Cresswell P., Ackerman A.L., Giodini A., Peaper D.R., Wearsch P.A. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing and cross-presentation // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 207. – P. 145-157.
27. Demangel C., Bean A. G., Martin E., Feng C. G., Kamath A. T., Britton W. J. Protection against aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection using *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guérin-infected dendritic cells // *Eur. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 29, № 6. – P. 1972-1979.
28. Diaz G., Wolfe L. M., Kruh-Garcia N. A., Dobos K. M. Changes in the membrane-associated proteins of exosomes released from human macrophages after *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 37975.
29. Divangahi M., Desjardins D., Nunes-Alves C., Remold H. G., Behar S. M. Eicosanoid pathways regulate adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, № 8. – P. 751-758.
30. Escola J. M., Kleijmeer M. J., Stoorvogel W., Griffith J. M., Yoshie O., Geuze H. J. Selective enrichment of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 32. – P. 20121-20127.
31. Fairbairn I. P., Stober C. B., Kumararatne D. S., Lammas D. A. ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X(7)-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, № 6. – P. 3300-3307.
32. Forrellad M. A., Klepp L. I., Gioffré A. et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex // *Virulence*. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 3-66.
33. Garcia N. A., Ontoria-Oviedo I., González-King H., Diez-Juan A., Sepúlveda P. Glucose starvation in cardiomyocytes enhances exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. e0138849.
34. Garg A., Barnes P. F., Porgador A. et al. Vimentin expressed on *Mycobacterium tuberculosis*-infected human monocytes is involved in binding to the NKp46 receptor // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 9. – P. 6192-6198.
35. Giri P. K., Schorey J. S. Exosomes derived from *M. Bovis* BCG infected macrophages activate antigen-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells *in vitro* and *in vivo* // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. e2461.
36. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization. – 2017. – pp. 262. ISBN 978-92-4-156551-6.
37. Gould S. J., Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles // *J. Extracell. Vesicles*. – 2013. – Vol. 2.
38. Grotzke J. E., Harrieff M. J., Siler A. C. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* phagosome is a HLA-I processing competent organelle // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. e1000374.
39. Grotzke J. E., Siler A. C., Lewinsohn D. A., Lewinsohn D. M. Secreted immunodominant *Mycobacterium tuberculosis* antigens are processed by the cytosolic pathway // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 7. – P. 4336-4343.
40. Guescini M., Genedani S., Stocchi V., Agnati L. F. Astrocytes and Glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA // *J. Neural. Transm (Vienna)*. – 2010. – Vol. 117, № 1. – P. 1-4.
41. Bhatnagar S., Shinagawa K., Castellino F.J., Schorey J.S. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response *in vitro* and *in vivo*. *Blood*, 2007, vol. 110, no. 9, pp. 3234-3244.
42. Burger D., Schock S., Thompson C.S., Montezano A.C., Hakim A.M., Touyz R.M. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin. Sci., (Lond)*, 2013, vol. 124, no. 7, pp. 423-441.
43. Cheng Y., Schorey J.S. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur. J. Immunol.*, 2013, vol. 43, no. 12, pp. 3279-3290.
44. Cheng Y., Schorey J.S. Targeting soluble proteins to exosomes using a ubiquitin tag. *Biotechnol. Bioeng.*, 2016, vol. 113, no. 6, pp. 1315-1324.
45. Choi D.S., Kim D.K., Kim Y.K., Gho Y.S. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes. *Proteomics*, 2013, vol. 13, no. 10-11, pp. 1554-1571.
46. Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends. Cell. Biol.*, 2009, vol. 19, no. 2, pp. 43-51.
47. Cocucci E., Racchetti G., Podini P., Meldolesi J. Enlargeosome traffic: exocytosis triggered by various signals is followed by endocytosis, membrane shedding or both. *Traffic*, 2007, vol. 8, no. 6, pp. 742-757.
48. Crescitelli R., Lässer C., Szabó T.G. et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes. *J. Extracell. Vesicles*, 2013, vol. 2.
49. Cresswell P., Ackerman A.L., Giodini A., Peaper D.R., Wearsch P.A. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing and cross-presentation. *Immunol. Rev.*, 2005, vol. 207, pp. 145-157.
50. Demangel C., Bean A.G., Martin E., Feng C.G., Kamath A.T., Britton W.J. Protection against aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection using *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guérin-infected dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, 1999, vol. 29, no. 6, pp. 1972-1979.
51. Diaz G., Wolfe L.M., Kruh-Garcia N.A., Dobos K.M. Changes in the membrane-associated proteins of exosomes released from human macrophages after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 37975.
52. Divangahi M., Desjardins D., Nunes-Alves C., Remold H.G., Behar S.M. Eicosanoid pathways regulate adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, no. 8, pp. 751-758.
53. Escola J.M., Kleijmeer M.J., Stoorvogel W., Griffith J.M., Yoshie O., Geuze H.J. Selective enrichment of tetraspan proteins on the internal vesicles of multivesicular endosomes and on exosomes secreted by human B-lymphocytes. *J. Biol. Chem.*, 1998, vol. 273, no. 32, pp. 20121-20127.
54. Fairbairn I.P., Stober C.B., Kumararatne D.S., Lammas D.A. ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X(7)-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, no. 6, pp. 3300-3307.
55. Forrellad M.A., Klepp L.I., Gioffré A. et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 3-66.
56. Garcia N.A., Ontoria-Oviedo I., González-King H., Diez-Juan A., Sepúlveda P. Glucose starvation in cardiomyocytes enhances exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9, pp. e0138849.
57. Garg A., Barnes P.F., Porgador A. et al. Vimentin expressed on *Mycobacterium tuberculosis*-infected human monocytes is involved in binding to the NKp46 receptor. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 9, pp. 6192-6198.
58. Giri P.K., Schorey J.S. Exosomes derived from *M. Bovis* BCG infected macrophages activate antigen-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 6, pp. e2461.
59. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization. 2017, pp. 262. ISBN 978-92-4-156551-6.
60. Gould S.J., Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *J. Extracell. Vesicles*, 2013, vol. 2.
61. Grotzke J.E., Harrieff M.J., Siler A.C. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* phagosome is a HLA-I processing competent organelle. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 4, pp. e1000374.
62. Grotzke J.E., Siler A.C., Lewinsohn D.A., Lewinsohn D.M. Secreted immunodominant *Mycobacterium tuberculosis* antigens are processed by the cytosolic pathway. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 7, pp. 4336-4343.
63. Guescini M., Genedani S., Stocchi V., Agnati L.F. Astrocytes and Glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA. *J. Neural. Transm (Vienna)*, 2010, vol. 117, no. 1, pp. 1-4.

41. Hanekom W. A., Mendillo M., Manca C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits maturation of human monocyte-derived dendritic cells *in vitro* // J. Infect. Dis. - 2003. - Vol. 188, № 2. - P. 257-266.
42. Heijnen H. F., Schiel A. E., Fijnheer R., Geuze H. J., Sixma J. J. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules // Blood. - 1999. - Vol. 94, № 11. - P. 3791-3799.
43. Hsu T., Hingley-Wilson S. M., Chen B. et al. The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 2003. - Vol. 100, № 21. - P. 12420-12425.
44. Hugel B., Martínez M. C., Kunzelmann C., Freyssinet J. M. Membrane microparticles: two sides of the coin // Physiology (Bethesda). - 2005. - Vol. 20. - P. 22-27.
45. Huotari J., Helenius A. Endosome maturation // EMBO J. - 2011. - Vol. 30, № 17. - P. 3481-3500.
46. Inaba K., Inaba M., Naito M., Steinman R. M. Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus Calmette-Guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens *in vivo* // J. Exp. Med. - 1993. - Vol. 178, № 2. - P. 479-488.
47. Ji H., Erfani N., Tauro B. J. et al. Difference gel electrophoresis analysis of Ras-transformed fibroblast cell-derived exosomes // Electrophoresis. - 2008. - Vol. 29, № 12. - P. 2660-2671.
48. Jiang L., Paone S., Caruso S. et al. Determining the contents and cell origins of apoptotic bodies by flow cytometry // Sci. Rep. - 2017. - Vol. 7, № 1. - P. 14444.
49. Johnstone R. M., Adam M., Hammond J. R., Orr L., Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) // J. Biol. Chem. - 1987. - Vol. 262, № 19. - P. 9412-9420.
50. Kahner B. N., Dorsam R. T., Kunapuli S. P. Role of P2Y receptor subtypes in platelet-derived microparticle generation // Front. Biosci. - 2008. - Vol. 13. - P. 433-439.
51. Kharaziha P., Ceder S., Li Q., Panaretakis T. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle // Biochim. Biophys. Acta. - 2012. - Vol. 1826, № 1. - P. 103-111.
52. Kruh-Garcia N. A., Wolfe L. M., Chaisson L. H. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* peptides in the exosomes of patients with active and latent *M. tuberculosis* infection using MRM-MS // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, № 7. - P. e103811.
53. Kruh-Garcia N. A., Wolfe L. M., Dobos K. M. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis // Tuberculosis (Edinb.). - 2015. - Vol. 95, № 1. - P. 26-30.
54. Kumar P. IFN γ -producing CD4 // Clin. Transl. Med. - 2017. - Vol. 6, № 1. - P. 21.
55. Kumar S., Puniya B. L., Parween S., Nahar P., Ramachandran S. Identification of novel adhesins of *M. tuberculosis* H37Rv using integrated approach of multiple computational algorithms and experimental analysis // PLoS. One. - 2013. - Vol. 8, № 7. - P. e69790.
56. Kurywachak P., Tavormina J., Kalluri R. The emerging roles of exosomes in the modulation of immune responses in cancer // Genome Med. - 2018. - Vol. 10, № 1. - P. 23.
57. Lafourcade C., Sobo K., Kieffer-Jaquinod S., Garin J., van der Goot F. G. Regulation of the V-ATPase along the endocytic pathway occurs through reversible subunit association and membrane localization // PLoS One. - 2008. - Vol. 3, № 7. - P. e2758.
58. Lai R. C., Arslan F., Lee M. M. et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury // Stem. Cell. Res. - 2010. - Vol. 4, № 3. - P. 214-222.
59. Lee J., Kim S. H., Choi D. S. et al. Proteomic analysis of extracellular vesicles derived from *Mycobacterium tuberculosis* // Proteomics. - 2015. - Vol. 15, № 19. - P. 3331-3337.
60. Li M., Zeringer E., Barta T., Schageman J., Cheng A., Vlassov A. V. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. - 2014. - Vol. 369. - P. 1652.
61. Lin J., Wang Y., Zou Y. Q. et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia // Tumour. Biol. - 2016.
62. Llorente A., Skotland T., Sylvänne T. et al. Molecular lipidomics of exosomes released by PC-3 prostate cancer cells // Biochim. Biophys. Acta. - 2013. - Vol. 1831, № 7. - P. 1302-1309.
41. Hanekom W.A., Mendillo M., Manca C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits maturation of human monocyte-derived dendritic cells *in vitro*. J. Infect. Dis., 2003, vol. 188, no. 2, pp. 257-266.
42. Heijnen H.F., Schiel A.E., Fijnheer R., Geuze H.J., Sixma J.J. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules. Blood, 1999, vol. 94, no. 11, pp. 3791-3799.
43. Hsu T., Hingley-Wilson S.M., Chen B. et al. The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, vol. 100, no. 21, pp. 12420-12425.
44. Hugel B., Martínez M.C., Kunzelmann C., Freyssinet J.M. Membrane microparticles: two sides of the coin. Physiology (Bethesda), 2005, vol. 20, pp. 22-27.
45. Huotari J., Helenius A. Endosome maturation. EMBO J., 2011, vol. 30, no. 17, pp. 3481-3500.
46. Inaba K., Inaba M., Naito M., Steinman R.M. Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus Calmette-Guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens *in vivo*. J. Exp. Med., 1993, vol. 178, no. 2, pp. 479-488.
47. Ji H., Erfani N., Tauro B.J. et al. Difference gel electrophoresis analysis of Ras-transformed fibroblast cell-derived exosomes. Electrophoresis, 2008, vol. 29, no. 12, pp. 2660-2671.
48. Jiang L., Paone S., Caruso S. et al. Determining the contents and cell origins of apoptotic bodies by flow cytometry. Sci. Rep., 2017, vol. 7, no. 1, pp. 14444.
49. Johnstone R.M., Adam M., Hammond J.R., Orr L., Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). J. Biol. Chem., 1987, vol. 262, no. 19, pp. 9412-9420.
50. Kahner B.N., Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Role of P2Y receptor subtypes in platelet-derived microparticle generation. Front. Biosci., 2008, vol. 13, pp. 433-439.
51. Kharaziha P., Ceder S., Li Q., Panaretakis T. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle. Biochim. Biophys. Acta., 2012, vol. 1826, no. 1, pp. 103-111.
52. Kruh-Garcia N.A., Wolfe L.M., Chaisson L.H. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* peptides in the exosomes of patients with active and latent *M. tuberculosis* infection using MRM-MS. PLoS One, 2014, vol. 9, no. 7, pp. e103811.
53. Kruh-Garcia N.A., Wolfe L.M., Dobos K.M. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis. Tuberculosis (Edinb.), 2015, vol. 95, no. 1, pp. 26-30.
54. Kumar P. IFN γ -producing CD4. Clin. Transl. Med., 2017, vol. 6, no. 1, pp. 21.
55. Kumar S., Puniya B.L., Parween S., Nahar P., Ramachandran S. Identification of novel adhesins of *M. tuberculosis* H37Rv using integrated approach of multiple computational algorithms and experimental analysis. PLoS. One, 2013, vol. 8, no. 7, pp. e69790.
56. Kurywachak P., Tavormina J., Kalluri R. The emerging roles of exosomes in the modulation of immune responses in cancer. Genome Med., 2018, vol. 10, no. 1, pp. 23.
57. Lafourcade C., Sobo K., Kieffer-Jaquinod S., Garin J., van der Goot F.G. Regulation of the V-ATPase along the endocytic pathway occurs through reversible subunit association and membrane localization. PLoS One, 2008, vol. 3, no. 7, pp. e2758.
58. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M. et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. Stem. Cell. Res., 2010, vol. 4, no. 3, pp. 214-222.
59. Lee J., Kim S.H., Choi D.S. et al. Proteomic analysis of extracellular vesicles derived from *Mycobacterium tuberculosis*. Proteomics, 2015, vol. 15, no. 19, pp. 3331-3337.
60. Li M., Zeringer E., Barta T., Schageman J., Cheng A., Vlassov A.V. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 2014, vol. 369, pp. 1652.
61. Lin J., Wang Y., Zou Y.Q. et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia. Tumour. Biol., 2016.
62. Llorente A., Skotland T., Sylvänne T. et al. Molecular lipidomics of exosomes released by PC-3 prostate cancer cells. Biochim. Biophys. Acta., 2013, vol. 1831, no. 7, pp. 1302-1309.

63. Loeuillet C., Martinon F., Perez C., Munoz M., Thome M., Meylan P.R. *Mycobacterium tuberculosis* subverts innate immunity to evade specific effectors // *J. Immunol.* - 2006. - Vol. 177, № 9. - P. 6245-6255.
64. Luo S.S., Ishibashi O., Ishikawa G. et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes // *Biol. Reprod.* - 2009. - Vol. 81, № 4. - P. 717-729.
65. Lv L., Li C., Zhang X. et al. RNA profiling analysis of the serum exosomes derived from patients with active and latent // *Front Microbiol.* - 2017. - Vol. 8. - P. 1051.
66. Marshansky V., Futai M. The V-type H⁺-ATPase in vesicular trafficking: targeting, regulation and function // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2008. - Vol. 20, № 4. - P. 415-426.
67. Martin C. J., Carey A. F., Fortune S. M. A bug's life in the granuloma // *Semin Immunopathol.* - 2016. - Vol. 38, № 2. - P. 213-220.
68. Mehaffy C., Dobos K. M., Nahid P., Kruh-Garcia N. A. Second generation multiple reaction monitoring assays for enhanced detection of ultra-low abundance // *Clin. Proteomics.* - 2017. - Vol. 14. - P. 21.
69. Molloy A., Laochumroonvorapong P., Kaplan G. Apoptosis, but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing of intracellular bacillus Calmette-Guérin // *J. Exp. Med.* - 1994. - Vol. 180, № 4. - P. 1499-1509.
70. Muralidharan-Chari V., Clancy J., Plou C. et al. ARF6-regulated shedding of tumor cell-derived plasma membrane microvesicles // *Curr. Biol.* - 2009. - Vol. 19, № 22. - P. 1875-1885.
71. Mustafa T., Wiker H. G., Mørkve O., Sviland L. Reduced apoptosis and increased inflammatory cytokines in granulomas caused by tuberculous compared to non-tuberculous mycobacteria: role of MPT64 antigen in apoptosis and immune response // *Clin. Exp. Immunol.* - 2007. - Vol. 150, № 1. - P. 105-113.
72. Mustafa T., Wiker H. G., Mørkve O., Sviland L. Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by *Mycobacterium tuberculosis* // *Virchows. Arch.* - 2008. - Vol. 452, № 4. - P. 449-456.
73. Nolte-t Hoen E. N., Buermans H. P., Waasdorp M., Stoorvogel W., Wauben M. H., 't Hoen P. A. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions // *Nucleic. Acids. Res.* - 2012. - Vol. 40, № 18. - P. 9272-9285.
74. Oddo M., Renno T., Attinger A., Bakker T., MacDonald H. R., Meylan P. R. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Immunol.* - 1998. - Vol. 160, № 11. - P. 5448-5454.
75. Pandey R., Rodriguez G. M. A ferritin mutant of *Mycobacterium tuberculosis* is highly susceptible to killing by antibiotics and is unable to establish a chronic infection in mice // *Infect. Immun.* - 2012. - Vol. 80, № 10. - P. 3650-3659.
76. Panigrahi G. K., Praharaj P. P., Peak T. C. et al. Hypoxia-induced exosome secretion promotes survival of African-American and Caucasian prostate cancer cells // *Sci. Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 3853.
77. Peters P. J., Geuze H. J., Van der Donk H. A. et al. Molecules relevant for T cell-target cell interaction are present in cytolytic granules of human T lymphocytes // *Eur. J. Immunol.* - 1989. - Vol. 19, № 8. - P. 1469-1475.
78. Potalicchio I., Carven G. J., Xu X. et al. Proteomic analysis of microglia-derived exosomes: metabolic role of the aminopeptidase CD13 in neuropeptide catabolism // *J. Immunol.* - 2005. - Vol. 175, № 4. - P. 2237-2243.
79. Prados-Rosales R., Weinrick B. C., Piqué D. G., Jacobs W. R., Casadevall A., Rodriguez G. M. Role for *Mycobacterium tuberculosis* membrane vesicles in iron acquisition // *J. Bacteriol.* - 2014. - Vol. 196, № 6. - P. 1250-1256.
80. Puiffe M. L., Lachaise I., Molinier-Frenkel V., Castellano F. Antibacterial properties of the mammalian L-amino acid oxidase IL4I1 // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8, № 1. - P. e54589.
81. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S., Van Kaer L., Das G. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2010. - Vol. 107, № 50. - P. 21653-21658.
82. Raposo G., Nijman H. W., Stoorvogel W. et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles // *J. Exp. Med.* - 1996. - Vol. 183, № 3. - P. 1161-1172.
83. Raposo G., Tenza D., Mecheri S., Peronet R., Bonnerot C., Desaymard C. Accumulation of major histocompatibility complex class II molecules in mast cell secretory granules and their release upon degranulation // *Mol. Biol. Cell.* - 1997. - Vol. 8, no. 12. - P. 2631-2645.
84. Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M. Z. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication // *Leukemia.* - 2006. - Vol. 20, № 9. - P. 1487-1495.
63. Loeuillet C., Martinon F., Perez C., Munoz M., Thome M., Meylan P.R. *Mycobacterium tuberculosis* subverts innate immunity to evade specific effectors. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 9, pp. 6245-6255.
64. Luo S.S., Ishibashi O., Ishikawa G. et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol. Reprod.*, 2009, vol. 81, no. 4, pp. 717-729.
65. Lv L., Li C., Zhang X. et al. RNA profiling analysis of the serum exosomes derived from patients with active and latent. *Front Microbiol.*, 2017, vol. 8, pp. 1051.
66. Marshansky V., Futai M. The V-type H⁺-ATPase in vesicular trafficking: targeting, regulation and function. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2008. vol. 20, no. 4, pp. 415-426.
67. Martin C.J., Carey A.F., Fortune S.M. A bug's life in the granuloma. *Semin Immunopathol.*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 213-220.
68. Mehaffy C., Dobos K.M., Nahid P., Kruh-Garcia N.A. Second generation multiple reaction monitoring assays for enhanced detection of ultra-low abundance. *Clin. Proteomics*, 2017, vol. 14, pp. 21.
69. Molloy A., Laochumroonvorapong P., Kaplan G. Apoptosis, but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing of intracellular bacillus Calmette-Guérin. *J. Exp. Med.*, 1994, vol. 180, no. 4, pp. 1499-1509.
70. Muralidharan-Chari V., Clancy J., Plou C. et al. ARF6-regulated shedding of tumor cell-derived plasma membrane microvesicles. *Curr. Biol.*, 2009, vol. 19, no. 22, pp. 1875-1885.
71. Mustafa T., Wiker H.G., Mørkve O., Sviland L. Reduced apoptosis and increased inflammatory cytokines in granulomas caused by tuberculous compared to non-tuberculous mycobacteria: role of MPT64 antigen in apoptosis and immune response. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 150, no. 1, pp. 105-113.
72. Mustafa T., Wiker H.G., Mørkve O., Sviland L. Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *Virchows. Arch.* 2008, vol. 452, no. 4, pp. 449-456.
73. Nolte-t Hoen E.N., Buermans H.P., Waasdorp M., Stoorvogel W., Wauben M.H., 't Hoen P.A. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions. *Nucleic. Acids. Res.*, 2012, vol. 40, no. 18, pp. 9272-9285.
74. Oddo M., Renno T., Attinger A., Bakker T., MacDonald H.R., Meylan P.R. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.*, 1998, vol. 160, no. 11, pp. 5448-5454.
75. Pandey R., Rodriguez G.M. A ferritin mutant of *Mycobacterium tuberculosis* is highly susceptible to killing by antibiotics and is unable to establish a chronic infection in mice. *Infect. Immun.*, 2012, vol. 80, no. 10, pp. 3650-3659.
76. Panigrahi G.K., Praharaj P.P., Peak T.C. et al. Hypoxia-induced exosome secretion promotes survival of African-American and Caucasian prostate cancer cells. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 3853.
77. Peters P.J., Geuze H.J., Van der Donk H.A. et al. Molecules relevant for T cell-target cell interaction are present in cytolytic granules of human T lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 1989, vol. 19, no. 8, pp. 1469-1475.
78. Potalicchio I., Carven G.J., Xu X. et al. Proteomic analysis of microglia-derived exosomes: metabolic role of the aminopeptidase CD13 in neuropeptide catabolism. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 4, pp. 2237-2243.
79. Prados-Rosales R., Weinrick B.C., Piqué D.G., Jacobs W.R., Casadevall A., Rodriguez G.M. Role for *Mycobacterium tuberculosis* membrane vesicles in iron acquisition. *J. Bacteriol.*, 2014, vol. 196, no. 6, pp. 1250-1256.
80. Puiffe M.L., Lachaise I., Molinier-Frenkel V., Castellano F. Antibacterial properties of the mammalian L-amino acid oxidase IL4I1. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. e54589.
81. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S., Van Kaer L., Das G. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2010, vol. 107, no. 50, pp. 21653-21658.
82. Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W. et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J. Exp. Med.*, 1996, vol. 183, no. 3, pp. 1161-1172.
83. Raposo G., Tenza D., Mecheri S., Peronet R., Bonnerot C., Desaymard C. Accumulation of major histocompatibility complex class II molecules in mast cell secretory granules and their release upon degranulation. *Mol. Biol. Cell.*, 1997, vol. 8, no. 12, pp. 2631-2645.
84. Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M.Z. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia*, 2006, vol. 20, no. 9, pp. 1487-1495.

85. Ratajczak M. Z., Ratajczak J. Extracellular microvesicles as game changers in better understanding the complexity of cellular interactions-from bench to clinical applications // *Am. J. Med. Sci.* - 2017. - Vol. 354, № 5. - P. 449-452.
86. Reddy P. V., Puri R. V., Khera A., Tyagi A. K. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection // *J. Bacteriol.* - 2012. - Vol. 194, № 3. - P. 567-575.
87. Schaaf K., Smith S. R., Duverger A. et al. *Mycobacterium tuberculosis* exploits the PPM1A signaling pathway to block host macrophage apoptosis // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7. - P. 42101.
88. Schaible U. E., Winau F., Sieling P. A. et al. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis // *Nat. Med.* - 2003. - Vol. 9, № 8. - P. 1039-1046.
89. Shekhawat S. D., Purohit H. J., Taori G. M., Dagainawala H. F., Kashyap R. S. Evaluation of heat shock proteins for discriminating between latent tuberculosis infection and active tuberculosis: A preliminary report // *J. Infect. Public. Health.* - 2016. - Vol. 9, № 2. - P. 143-152.
90. Simons M., Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication // *Curr. Opin. Cell. Biol.* - 2009. - Vol. 21, № 4. - P. 575-581.
91. Singh P. P., LeMaire C., Tan J. C., Zeng E., Schorey J. S. Exosomes released from *M. tuberculosis* infected cells can suppress IFN- γ mediated activation of naïve macrophages // *PLoS. One.* - 2011. - Vol. 6, № 4. - P. e18564.
92. Singh P. P., Smith V. L., Karakousis P. C., Schorey J. S. Exosomes isolated from mycobacteria-infected mice or cultured macrophages can recruit and activate immune cells *in vitro* and *in vivo* // *J. Immunol.* - 2012. - Vol. 189, № 2. - P. 777-785.
93. Skog J., Würdinger T., van Rijn S. et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers // *Nat. Cell. Biol.* - 2008. - Vol. 10, № 12. - P. 1470-1476.
94. Smith V. L., Cheng Y., Bryant B. R., Schorey J. S. Exosomes function in antigen presentation during an *in vivo* *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7. - P. 43578.
95. Smith V. L., Jackson L., Schorey J. S. Ubiquitination as a mechanism to transport soluble mycobacterial and eukaryotic proteins to exosomes // *J. Immunol.* - 2015. - Vol. 195, № 6. - P. 2722-2730.
96. Subra C., Laulagnier K., Perret B., Record M. Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of multivesicular bodies // *Biochimie.* - 2007. - Vol. 89, № 2. - P. 205-212.
97. Thakur B. K., Zhang H., Becker A. et al. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection // *Cell. Res.* - 2014. - Vol. 24, № 6. - P. 766-769.
98. Théry C., Regnault A., Garin J. et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes. Selective accumulation of the heat shock protein hsc73 // *J. Cell. Biol.* - 1999. - Vol. 147, № 3. - P. 599-610.
99. Théry C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function // *Nat. Rev. Immunol.* - 2002. - Vol. 2, № 8. - P. 569-579.
100. Tickner J. A., Urquhart A. J., Stephenson S. A., Richard D. J., O'Byrne K. J. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer // *Front. Oncol.* - 2014. - Vol. 4. - P. 127.
101. Trams E. G., Lauter C. J., Salem N., Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1981. - Vol. 645, № 1. - P. 63-70.
102. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J. J., Lötvall J. O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells // *Nat. Cell. Biol.* - 2007. - Vol. 9, № 6. - P. 654-659.
103. van der Wel N., Hava D., Houben D. et al. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells // *Cell.* - 2007. - Vol. 129, № 7. - P. 1287-1298.
104. Vidal M. J., Stahl P. D. The small GTP-binding proteins Rab4 and ARF are associated with released exosomes during reticulocyte maturation // *Eur. J. Cell Biol.* - 1993. - Vol. 60, № 2. - P. 261-267.
105. Vojtech L., Woo S., Hughes S. et al. Exosomes in human semen carry a distinctive repertoire of small non-coding RNAs with potential regulatory functions // *Nucleic. Acids Res.* - 2014. - Vol. 42, № 11. - P. 7290-7304.
106. Walters S. B., Kieckbusch J., Nagalingam G. et al. Microparticles from mycobacteria-infected macrophages promote inflammation and cellular migration // *J. Immunol.* - 2013. - Vol. 190, № 2. - P. 669-677.
85. Ratajczak M.Z., Ratajczak J. Extracellular microvesicles as game changers in better understanding the complexity of cellular interactions-from bench to clinical applications. *Am. J. Med. Sci.*, 2017, vol. 354, no. 5, pp. 449-452.
86. Reddy P.V., Puri R.V., Khera A., Tyagi A.K. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection. *J. Bacteriol.*, 2012, vol. 194, no. 3, pp. 567-575.
87. Schaaf K., Smith S.R., Duverger A. et al. *Mycobacterium tuberculosis* exploits the PPM1A signaling pathway to block host macrophage apoptosis. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, pp. 42101.
88. Schaible U.E., Winau F., Sieling P.A. et al. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, no. 8, pp. 1039-1046.
89. Shekhawat S.D., Purohit H.J., Taori G.M., Dagainawala H.F., Kashyap R.S. Evaluation of heat shock proteins for discriminating between latent tuberculosis infection and active tuberculosis: A preliminary report. *J. Infect. Public. Health.*, 2016, vol. 9, no. 2, pp. 143-152.
90. Simons M., Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2009, vol. 21, no. 4, pp. 575-581.
91. Singh P.P., LeMaire C., Tan J.C., Zeng E., Schorey J.S. Exosomes released from *M. tuberculosis* infected cells can suppress IFN- γ mediated activation of naïve macrophages. *PLoS. One*, 2011, vol. 6, no. 4, pp. e18564.
92. Singh P.P., Smith V.L., Karakousis P.C., Schorey J.S. Exosomes isolated from mycobacteria-infected mice or cultured macrophages can recruit and activate immune cells *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 2, pp. 777-785.
93. Skog J., Würdinger T., van Rijn S. et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat. Cell. Biol.*, 2008, vol. 10, no. 12, pp. 1470-1476.
94. Smith V.L., Cheng Y., Bryant B.R., Schorey J.S. Exosomes function in antigen presentation during an *in vivo* *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, pp. 43578.
95. Smith V.L., Jackson L., Schorey J.S. Ubiquitination as a mechanism to transport soluble mycobacterial and eukaryotic proteins to exosomes. *J. Immunol.*, 2015, vol. 195, no. 6, pp. 2722-2730.
96. Subra C., Laulagnier K., Perret B., Record M. Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of multivesicular bodies. *Biochimie*, 2007, vol. 89, no. 2, pp. 205-212.
97. Thakur B.K., Zhang H., Becker A. et al. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell. Res.*, 2014, vol. 24, no. 6, pp. 766-769.
98. Théry C., Regnault A., Garin J. et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes. Selective accumulation of the heat shock protein hsc73. *J. Cell. Biol.*, 1999, vol. 147, no. 3, pp. 599-610.
99. Théry C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, vol. 2, no. 8, pp. 569-579.
100. Tickner J.A., Urquhart A.J., Stephenson S.A., Richard D.J., O'Byrne K.J. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer. *Front. Oncol.*, 2014, vol. 4, pp. 127.
101. Trams E.G., Lauter C.J., Salem N., Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1981, vol. 645, no. 1, pp. 63-70.
102. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell. Biol.*, 2007, vol. 9, no. 6, pp. 654-659.
103. van der Wel N., Hava D., Houben D. et al. *M. tuberculosis* and *M. leprae* translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell.*, 2007, vol. 129, no. 7, pp. 1287-1298.
104. Vidal M.J., Stahl P.D. The small GTP-binding proteins Rab4 and ARF are associated with released exosomes during reticulocyte maturation. *Eur. J. Cell Biol.*, 1993, vol. 60, no. 2, pp. 261-267.
105. Vojtech L., Woo S., Hughes S. et al. Exosomes in human semen carry a distinctive repertoire of small non-coding RNAs with potential regulatory functions. *Nucleic. Acids Res.*, 2014, vol. 42, no. 11, pp. 7290-7304.
106. Walters S.B., Kieckbusch J., Nagalingam G. et al. Microparticles from mycobacteria-infected macrophages promote inflammation and cellular migration. *J. Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 2, pp. 669-677.

107. Winau F, Kaufmann S. H., Schaible U. E. Apoptosis paves the detour path for CD8 T cell activation against intracellular bacteria // *Cell. Microbiol.* - 2004. - Vol. 6, № 7. - P. 599-607.
108. Winau F, Weber S., Sad S. et al. Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis // *Immunity*. 2006. - Vol. 24, № 1. - P. 105-117.
109. Woodworth J. S., Behar S. M. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8⁺ T cells and their role in immunity // *Crit. Rev. Immunol.* - 2006. - Vol. 26, № 4. - P. 317-352.
110. Wubbolts R., Leckie R. S., Veenhuizen P. T. et al. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation // *J. Biol. Chem.* 2003. - Vol. 278, № 13. - P. 10963-10972.
111. Yang M., Chen J., Su F. et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells // *Mol. Cancer.* - 2011. - Vol. 10. - P. 117.
112. Zitvogel L., Regnault A., Lozier A. et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes // *Nat. Med.* - 1998. - Vol. 4, № 5. - P. 594-600.
107. Winau F., Kaufmann S.H., Schaible U.E. Apoptosis paves the detour path for CD8 T cell activation against intracellular bacteria. *Cell. Microbiol.*, 2004, vol. 6, no. 7, pp. 599-607.
108. Winau F, Weber S., Sad S. et al. Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. *Immunity*, 2006. vol. 24, no. 1, pp. 105-117.
109. Woodworth J.S., Behar S.M. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8⁺ T cells and their role in immunity. *Crit. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 26, no. 4, pp. 317-352.
110. Wubbolts R., Leckie R.S., Veenhuizen P.T. et al. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 13, pp. 10963-10972.
111. Yang M., Chen J., Su F. et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol. Cancer*, 2011, vol. 10, pp. 117.
112. Zitvogel L., Regnault A., Lozier A. et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat. Med.*, 1998, vol. 4, no. 5, pp. 594-600.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
630040 г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.

Петренко Антонина Евгеньевна

студентка.

E-mail: tonya.petrenko@gmail.com

Шварц Яков Шмульевич

заместитель директора по науке.

E-mail: yshschwartz@mail.ru

Белгородцев Сергей Николаевич

старший научный сотрудник.

E-mail: s.belogorodtsev@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.
Phone: +7 (383) 203-83-58.

Antonina E. Petrenko

Student.

Email: tonya.petrenko@gmail.com

Yakov Sh. Shvartz

Deputy Director for Research.

Email: yshschwartz@mail.ru

Sergey N. Belogorodtsev

Senior Researcher.

Email: s.belogorodtsev@mail.ru

Поступила 11.08.2018

Submitted as of 11.08.2018