

TƏBİƏT ELMLƏRİ NATURAL SCIENCES

DOI: <https://doi.org/10.36719/2663-4619/95/107-112>

Şəhla Əliyeva

V.Y.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru
shahlaaliyeva1969@gmail.com

Fatma Hüseynova

V.Y.Axundov adına Elmi-Tədqiqat Tibbi Profilaktika İnstitutu
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
huseynova01049@gmail.com

PARAZİTAR XƏSTƏLİKLƏRİN ERKƏN DİAQNOSTİKASI

Xülasə

Ekzosomlar təxminən 30-120 nm ölçüdə olub, erkən endosomlardan formalaşır. Ekzosomlar müxtəlif xəstəliklərin biomarkeri kimi hələlik az öyrənilmiş diaqnostik və terapevtik vasitədir. Onların identifikasiyası patoloji prosesin erkən (həmçinin latent dövrdə) diaqnostikasına imkan vermiş olur. Ekzosomlar həmçinin az kliniki əlamətli və ya simptomuz xəstəliklər üçün skrining alətidir. Güman edilir ki, gələcəkdə ekzosomlar bir çox xəstəliklərin etiopatogenetik müalicəsini təmin edə biləcəklər.

Leyshmaniya parazitlərinin hüceyrəxarici vezikullardan istifadəsi infeksiyanın sahibin orqanizmində saxlanması mexanizminin əsas hissəsidir. Bu həm də immun cavabın modulyasiyası üçün lazımdır. Son illərin tədqiqatları göstərmişdir ki, leşmanioz əleyhinə terapiyanın səmərəliliyinin artırılması üçün ekzosomlardan istifadə edərək dərman molekulalarının (nano-dərman) "ünvana" çatdırılması mümkündür.

Açar sözlər: ekzosom, leyşmaniya parazitləri, diaqnostika, mikrovezikullar, metalloproteaza, immunitet, modulyator

Shahla Aliyeva

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis named V.Y.Akhundov
PhD in Biology
shahlaaliyeva1969@gmail.com

Fatma Huseynova

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis named V.Y.Akhundov
PhD in Medicine
huseynova01049@gmail.com

Early diagnosis of parasitic diseases

Abstract

Exosomes are approximately 30-120 nm in size and are formed from early endosomes. Exosomes as a biomarker for various diseases still remain a poorly understood diagnostic and therapeutic tool. Their identification makes it possible to diagnose the pathological process in the early stages (including in the latent period). Exosomes are also a screening tool for diseases with little or no clinical signs. It is believed that in the future, exosomes will be able to provide etiopathogenetic treatment for many diseases.

The use of extracellular vesicles by leishmaniasis parasites is a major part of the mechanism for maintaining infection in the host. It is also necessary to modulate the immune response. Recent

studies have shown that exosomes can be used to deliver drug molecules (nanodrugs) to the “address” to increase the effectiveness of antileishmaniasis therapy.

Keywords: *exosome, leishmania parasites, diagnostics, microvesicles, metalloprotease, immunity, modulator*

Giriş

Ekzosomları ilk dəfə 1946-cı ildə E.Chargaff və R.West müşahidə etmişlər. Sonralar P.Wolf (1967), H.C.Anderson (1969) tərəfindən ekzosomlar aşkar edilmişdir. Lakin məhz hüceyrəxarici mikrovezikul kimi ekzosomlar 1990-cı illərdə təsvir edilmişdi (Johnstone, 1992: 179-90).

Hüceyrəxarici vezikullar bioloji membranın obyektı olub, ölçüsü 1000 nm-dən azdır. Onların əsas funksiyası – bioloji aktiv molekulların transportudur. Həmçinin hüceyrələrarası əlaqəni təmin edir və digər bioloji funksiyaları yerinə yetirirlər.

Ekzosomlar HEB (hemato-ensefalik bəyər) keçmək xüsusiyyətinə malikdirlər, patogen agentin təsirinə cavab olaraq immun sistemin fəaliyyətini koordinasiya edə bilirlər (Cui, Houston, 2016: 147-158). Onlar hüceyrəarası əlaqələri anadangəlmə və adaptiv immunitet reaksiyaları vasitəsilə tənzimləyə bilirlər. Bu, törədicinin identifikasiyası çətin olduğu hallarda və ya yeni ştammin müəyyənəşdirilməsi zamanı çox aktualdır. Məhz ekzosom biogenezi törədicini identifikasiya etməyə imkan verir.

Yaranma mexanizmi və ölçüsünə görə hüceyrəxarici vezikullar 3 əsas qrupa bölünür: apoptotik cisimciklər, mikrovezikullar (ektosomlar), ekzosomlar.

Apoptotik cisimciklər az öyrənilib. Ölçüləri ektosomlar kimi 100-1000 nm olub, fosfatidilserin tərkibli dirlər. Apoptotik cisimciklər proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü zamanı yaranıb, əsasən nüvə materialı elementlərindən və orqanellalardan ibarət olur.

Mikrovezikullar (ektosomlar) 100-1000 nm ölçüdə olur, xarici membranlarında fosfatidilserin vardır.

Ekzosomlar infeksiya prosesinin yaranma mexanizmində rol oynayır. 30-100 nm diametrli hüceyrəxarici vezikullar olub, əsasən lipid təbəqəsindən ibarətdir. Ekzosomlar demək olar ki, bütün hüceyrələr (T və B hüceyrələr, dendrit hüceyrələr, oligodendrositlər, neyronlar, retikulositlər, astrositlər, endotelial və əzələ hüceyrələri) tərəfindən sekresiya olunur. Onlara insanın bioloji mayesində (serum, göz yaşı, süd, tüpürək, urina) və patoloji mayələrdə (assit zamanı) da təsadüf edilir.

Ektosomları axın sitometriyasının, kiçik ölçülü ekzosomları isə yalnız elektron mikroskopun köməyi ilə identifikasiya etmək olar.

N.Arraud və əməkdaşları (Arraud, Linares, Tan, 2014: -627) hüceyrəxarici vezikulları sırf morfoloji (forma) baxımdan təsnifatlaşdırmağı təklif ediblər: sferik, çubuqvari, fraqmentar. Bundan əlavə vezikulların mənşəyinə əsasən də klassifikasiyası mövcuddur: eritrositar, trombosit, leykosit. Beləliklə, vezikullar mənşəyinə, forma və funksiyasına görə təsnif edilir.

Ekzosomlar erkən endosomlardan formalaşır. Məhz endosomlardan onlar bir sıra membran zülalları, reseptorlar, tetraspaninlər almışlar. Digər zülallar, RNT, DNT ekzosomların tərkibinə ana hüceyrənin sitoplazmasından keçir.

Mənşəyindən asılı olmayaraq bütün ekzosomların səthində onların membranının hədəf hüceyrə membranına yapışmasına xidmət edən anneksinlər var. Ekzosom səthində həmçinin histoloji uyğunluq kompleksi zülalları (MHC), qlipoproteinlər (lektin, selektin) vardır. Müxtəlif patoloji vəziyyətlərdən asılı olaraq lektinin tərkibi dəyişir. Ekzosomların tərkibinə mikroRNT daxildir. Bu, çox kiçik ölçülü RNT molekuludur və onlar immun sistem, qan, kök hüceyrələri tərəfindən sekresiya olunur. Ekzosomlarda həmçinin mitoxondrial DNT-yə də rast gəlinir. RNT-dən fərqli olaraq ekzosomlardakı DNT adətən patoloji vəziyyətdən (onkoloji xəstəliklər, genetik dəyişikliklər) xəbər verir.

Qeyd edildiyi kimi ekzosomların tərkibində onları yaranan hüceyrənin zülalları, mikroRNT, matriksRNT-si var. Bu, ekzosomlardan, əmələ gəldikləri hüceyrənin identifikasiyası üçün istifadə etməyə imkan verir. Onlar hüceyrənin vəziyyəti haqda informasiya verə bilər. MikroRNT-155 yüksək miqdarda iltihab makrofaqları və aterosklerotik zədələnmələr haqda; ekzosomlarda

mikroRNT Let-7 varlığı şiş hüceyrələrinin aktivliyindən; qan zərdabında ürək əzələsi üçün xarakterik olan mikroRNT -208a miokardın zədələnməsi haqda xəbər verir.

Ekzosomların tədqiq edilməsinin böyük praktik əhəmiyyəti var. Onlar orqanizmin vəziyyəti haqda məlumat verə bilər. Qan zərdabından, sidikdən və digər bioloji mayelərdən alınmış ekzosomlardan diaqnostika üçün mikroRNT əldə etmək olar. Bu yolla həm diaqnoz qoymaq, həm də xəstəliyin ağırlıq dərəcəsini müəyyən etmək, müalicənin effektivliyini yoxlamaq mümkündür.

Hal-hazırda tədqiqatçılar tərəfindən müxtəlif xəstəliklərin inkişaf mərhələlərinin müəyyənəndirilməsində və preventiv diaqnostikada ekzosomların əsas diaqnostik alət kimi çıxış etmək perspektivi araşdırılır. Bundan başqa ekzosomların müxtəlif xəstəliklərdə terapevtik tətbiqinin mümkünlüyü də aktiv olaraq tədqiq edilir.

Ekzosomlar üzrə diaqnostikanın daha bir üstünlüyü ondan ibarətdir ki, çox ağırlı və bəzən hətta təhlükəli toxuma biopsiyası əvəzinə orqanizmin maye mühitindən istifadə edərək həmin informasiyanı almaq mümkündür. Onlar nəinki diaqnostika, həm də müalicə məqsədilə istifadə edilə bilər. Müalicə məqsədilə istifadəsinə bunlar daxildir: immunoterapiya, vaksın hazırlanması, angiogenez modulyasiyası, hədəf toxumalara müxtəlif dərman preparatlarının - əsas etibarilə strukturu tez pozulan RNT əsaslı (mikroRNT, matriks RNT-si) birləşmələr – çatdırılması (Samira, Aisling, 2013: 185-20).

Farmakoloji terapiyanın effektivliyini məhdudlaşdıran faktorlardan biri dərman maddələrinin hədəfə düzgün çatdırılmamasıdır. Bu problem əsasən mərkəzi sinir sistemi xəstələrində özünü daha çox biruzə verir, çünki hədəf hüceyrə əsasən HEB (hemato-ensefalik bəyər) daxilində yerləşir. Müasir dövrdə bu problemi aradan qaldırmaq üçün liposomlardan və polimer nanohissəciklərdən istifadə olunur. Lakin bu sistemlərin də öz çatışmazlıqları var: liposomlar stabil deyil, nanohissəciklər stabil olsa da təhlükəsiz deyil. Buna görə də ekzosomların dərman maddələrinin daşıyıcısı kimi tətbiq olunması tibbdə böyük perspektivlər açır. Ölçüsünə görə (30-120 nm) ekzosomlar böyrək filtrlərindən qurtula bilər, yəni bunun üçün kifayət qədər böyükdürlər və eyni zamanda makrofaqlar tərəfindən udulmaq üçün yetərincə kiçikdir.

Həqiqətən ekzosomlar bir çox parametrlərə görə dərman çatdırılması üçün ideal vasitədir. Onlar lipid təbəqəsinə malik olduqları üçün daşdıqları birləşməni (ferment və ya nuklein turşusu) dağılmadan qoruya bilər.

Bundan əlavə bu vezikullar hüceyrəarası mübadilə proseslərini həyata keçirdikləri üçün toksik deyil və orqanizm tərəfindən hücumla məruz qoyulmur. Səth reseptorları onlara hədəf hüceyrələri tapmaqda kömək edir. Həmçinin onlar hematoensefalik bəyəri də keçə bilərlər. Lazım olduğu təqdirdə ekzosom üzərindəki reseptor tərkibini dəyişərək, onları “yeni ünvana” yönləndirmək mümkündür.

İnsan mezenximal kök hüceyrələri immunosupressiyaya səbəb olub, bərpa prosesini stimula edə bilərlər. Buna görə də onlar ürək, böyrək, sinir toxuması, oynaq və sümüklərin regenerasiyasında, iltihab proseslərində, orqan transplantasiyası zamanı orqanizmin aqressiv immun cavabının bloklanmasında tətbiq edilmək üçün tədqiq olunur. Heyvanlar üzərində aparılan klinik tədqiqatlar göstərir ki, mezenximal kök hüceyrələrinin terapevtik effektivliyi onların differensiasiyası ilə yox, onlar tərəfindən sekresiya olunan ekzosomlarla müəyyənəndirilir. Ekzosomlar xarici mühitin aqressiv faktorlarına qarşı çox davamlı olduqlarından, güman ki, gələcək tədqiqatlar vektoru hüceyrə terapiyasından ekzosomlarla terapiyaya keçəcəkdir. Kütləvi şəkildə ekzosom istehsalı üçün güclü proliferasiyaya qadir olan insan mezenximal kök hüceyrələrinin kulturasından istifadə etmək təklif olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, hüceyrələrdən fərqli olaraq ekzosomlar özləri çoxalaraq kontrol altından çıxıb bilmirlər və bu da onların xərçəng hüceyrələrinə çevrilə bilmək şansını heçə endirir. Məhz buna görə ekzosomlarla terapiya hüceyrə terapiyasından daha təhlükəsizdir.

Parazitar xəstəliklərdə də mikrovezikulyar strukturların rolu haqda bir sıra ədəbiyyat məlumatı vardır.

Patogen ibtidailərin hər il 100 milyonlarla insanı yoluxdurən 70-dən artıq növü məlumdur (*Plasmodium spp.*, *Leishmania spp.*, *Trypanosoma spp.* və s.). Parazitar xəstəliklərlə yoluxmuş və bu səbəbdən həyatını itirmiş insanlardan alınmış biomaterialın tədqiqi göstərir ki, bu insanların

bioloji mayelərində (sidik, qan) canlı ibtidailərdən başqa həm də patogenlər və yoluxmuş hüceyrələr tərəfindən ifraz edilən hüceyrəxarici struktur ekzosomları aşkar edilmişdir. Hissəciklərdə müşahidə edilən antigenlər, toksinlər, genetik material, metabolitlər və digər birləşmələr bu parazitar infeksiyaların patogenezində iştirak edir. Patogen ibtidailərin ekzosomlarda aşkar edilmiş bir çox birləşmələri parazitar invaziyanın messengeri rolunda çıxış edərək, potensial sahib hüceyrələrin bu ibtidailərə invaziya həssaslığını artırır (Woith, Fuhrmann, Melzig, 2019: 205-695).

İnsan orqanizmində hər hansı bir xəstəlikdən bərpa prosesində müəyyən miqdar ekzosom sintez edilir ki, onların da komponentləri hüceyrəarası kommunikasiyanı təşkil edərək, parazitar agentlərin işinin bloklanması həyata keçirir. Ekzosomların tərkibini və onların səth reseptorlarını modifikasiya edərək, spesifik nutrientləri, dərman preparatlarını, müxtəlif effektor və inhibitorları hədəf hüceyrəyə daşımaq mümkündür ki, bunun da konkret parazitar infeksiyanın müalicə və profilaktikasında rolu olduqca böyükdür.

Leişmaniya parazitlərinin ekzosom mikrovezikulyar strukturları

Leişmaniozlar qədim eukariot ibtidailərdən olan leişmaniyalar (*Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. major* və s.) tərəfindən törədilən transmissiv xəstəliklərdən olub, mürəkkəb həyat tsikli ilə fərqlənir. İlk dəfə 2010-cu ildə leişmaniozlu xəstələrdə ekzosomlar aşkar edilmişdi. Müəyyənləşdirilmişdi ki, ekzosomların zülal komponentləri parazitlərdən xəstənin immun sistem hüceyrələrinə informasiya daşıyaraq patogen ibtidailərin virulentliyində bilavasitə rol oynayır.

Ekzosomların molekulyar tərkibində bir çox zülal komponentləri (anneksinlər, adheziya molekulaları, tetraspaninlər və s.), lipidlər (xolesterin, qlikosfinqolipidlər, lizofosfatidilxolin, sfinqomielin, fosfatidilxolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin və s.), nuklein turşuları (mRNT, nRNT, rRNT, mikroRNT, təkcəncirli DNT, mitoxondrial DNT) vardır (Wu, Wang, Li, 2019: 3066).

Leishmania GP63 virulentlik faktorudur. GP63 – sinkdən asılı metalloproteazadır. O, promastigotların səthində olur. *Leishmania* genomunda bu proteazı kodlaşdıran genlər var. Leişmaniya ekzosomlarının metalloproteazası (GP63) tirozinfosfataz və transkripsiya faktorlarının sintezini tənzimləyən makrofaqların immun cavabının modulyasiyasında aktiv iştirak edir, onlar makrofaqlar, monositlər, monositar mənşəli dendrit hüceyrələrin immun reaksiyalarını inhibirə edərək, interleykin (İL)-8-10 və azot oksid (NO) yaranmasını stimula etmişlər. Bu zaman həm də interferon γ (IFN γ) və şiş nekrozu faktoru α (TNF- α), sitokinlər də inhibirə edilmişdi. Leişmaniya ekzosomları parazitlərin həyat qabiliyyətini həm tənzimləyə, həm də bloklaya bilirlər. Bundan başqa ekzosomlar immun sistemin müxtəlif hüceyrələrində genlərin işini aktivləşdirir ki, bu da bəzi iltihab sitokinlərinin istehsalının azalmasına (TNF- α ; İL – 12p70) gətirir. Patogen ibtidailər (məs. *L. major*) tərəfindən sekresiya olunan ekzosomların proiltihab effektinin nəticəsində iltihab ocağına neytrofillər və eozinofillər cəlb olunur (Mallocci, Perdomo, Veerasamy, 2019: 813-56). Ekzosomlar əsasən immunomodulyasiya ilə məşğul olub provirulentlik agentləri sayılır. Onlar TNF- α və İL-8, LPS və İL-1 β kimi immun effektorları bloklayır. Leişmaniyanın hüceyrəxarici vezikulları (LEV) polidispers suspenziyalı sferoidal nanohissəciklər olub, lipid təbəqəli membranla əhatə olunub.

Silverman göstərmişdir ki, *Leishmania* ekzosomları immuniteti modulyasiya edir (Silverman, Clos, Horakova, 2010:504-522). Parazitin sahib hüceyrəyə keçməsinə imitasiya edən temperatur dəyişməsi (25°C-dən 37°C-yə) nəticəsində ekzovezikulların kəskin və çox sürətli ifrazı başlayır. *Leishmania* ekzoproteomu makrofaqların funksiyasını modullaşdırır, NO sintezini sürətləndirir. *Leishmania* ekzosomları monositlərə və dendrit hüceyrələrə təsir etməklə anadangəlmə immuniteti (makrofaq və dendritləri) modulyasiya edir. Ekzosomlar həm də adaptiv immun cavabı modulyasiya edir.

L. braziliensis və *L. donovani* tərəfindən sekresiya olunan ekzosomlarda zülallardan əlavə genetik material, DNT, RNT, mitoxondri də aşkar edilir. Leişmaniya ilə yoluxmuş hüceyrələrin, tərkibində RNT-virus1 (LRV1) daşıyan ekzosomlarının biokimyəvi və elektron mikroskopik analizi göstərir ki, ekzosomlardakı bu hissəciklər digər parazit hüceyrələrinə keçərək, onların sahib orqanizmdə virulentliyini dəfələrlə yüksəltmə xüsusiyyətinə malikdirlər.

Son illər *in vitro* şəraitdə parazit tərəfindən sekresiya olunan hüceyrəxarici vezikullar öyrənilməyə başlanılmışdır (Douanne, Dong, Douanne, 2020). Ekzosomların molekulyar təsir mexanizmi və onlarla sahib hüceyrə əlaqələri aydınlaşdırılmalıdır (Dong, Filho, Olivier, 2019: 100).

Ekzosomlar həm pro, həm də antiiltihab immun cavabı stimula edir, hüceyrədaxili kommunikasiyada iştirak edir, antigen nəql edir, sitokin reaksiyasını modulyasiya edir. T- və B-hüceyrələri qazanılmış immunitetin əsas komponentləridir. B- hüceyrələr xroniki iltihab proseslərində sitokinlərin əsas mənbəyi olub, antigen-spesifik antitellər yaradır və T hüceyrələri aktivləşdirir. T hüceyrələr B-1 hüceyrələr ilə birlikdə çoxlu İL-10 sintez edir, parazitin canlılığını qoruyur (Gabriel, Bolas, Marques, 2019). Parazitar ekzosomların spesifik zülalları və mikroRNT-si yeni vaksın preparatları hazırlanmasında tətbiq edilə bilər (Khosravi, Mirsamadi, Mirjalali, 2020: 2957-69). Ekzosomlara bioloji aktiv birləşmələr müxtəlif üsullarla yeridilir – elektroporasiya, passiv diffuziya, transfeksiya (Hartjes, Mytnyk, 2019: 7). Parazitar xəstəliklərin ekzosomlarla müalicəsi effektivliyi təkcə bu ekzosomların mənsəyindən deyil, həm də onların orqanizmə daxil edilməsi yollarından da (inyeksiya, oral, intranazal) asılıdır.

Nəticə

Ekzosomların bütün bioloji mayelərdə rast gəlinməsi “maye biopsiyası”nın köməyiylə qeyri-invazion diaqnostikaya imkan verir. Bu zaman müxtəlif toxumaların hüceyrədaxili komponentləri haqda məlumat ekzosom tərkibinin öyrənilməsi ilə əldə edilir.

Sonda qeyd etmək lazımdır ki, ekzosomların öyrənilməsi həm fundamental, həm də klinik tədqiqatların sürətlə inkişaf edən yeni sahəsi kimi çox populyar olub diqqəti cəlb edir. Fizioloji və patoloji şəraitlərdə ekzosomların rolu, onların funksiyası haqda geniş məlumat əldə etmək üçün bu sahə ətraflı öyrənilməlidir. Çox güman ki, bu sahə gələcəkdə hüceyrəarası əlaqələrin mexanizminin öyrənilməsi, yeni diaqnostika və müalicə metodlarının işlənilib hazırlanması üçün əvəzsiz imkanlar açacaq.

Ədəbiyyat

1. Johnstone, R.M. (1992), Maturation of reticulocytes: formation of exosomes as a mechanism for shedding membrane proteins. *Biochemistry and Cell Biology*, 70(3-4), pp.179-90.
2. Cui, L., Houston, D.A. (2016). Characterisation of matrix vesicles in skeletal and soft tissue mineralisation. *Bone*, 87, pp.147-158.
3. Arraud, N., Linares, R., Tan, S. (2014). Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *J Thromb Haemos.*, 12, pp.614-627.
4. Samira, L., Aisling, J. (2013). RNAi Therapeutic Delivery by Exosomes. *Advances in Delivery Science and Technology*, 185-20.
5. Woith, E., Fuhrmann, G., Melzig, M.F. (2019). Extracellular vesicles - connecting kingdoms. *Int J Mol Sci.*, 205695.
6. Wu, Z., Wang, L., Li, J. (2019). Extracellular vesicle-mediated communication within host-parasite interactions. *Front Immunol*, 9: 3066.
7. Mallocci, M., Perdomo, L., Veerasamy, M. (2019). Extracellular vesicles: mechanisms in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 30: 813-56.
8. Silverman, J.M., Clos, J., Horakova, E., (2010). Leishmania Exosomes Modulate Innate and Adaptive Immune Responses through Effects on Monocytes and Dendritic Cells. *J Immunol.*, 10, pp.504-522.
9. Douanne, N., Dong, G., Douanne, M. (2020). Unravelling the proteomic signature of extracellular vesicles released by drug-resistant *Leishmania infantum* parasites. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 14:e0008439.
10. Dong, G., Filho, A.L., Olivier, M. (2019). Modulation of Host-Pathogen Communication by Extracellular Vesicles (EVs) of the Protozoan Parasite *Leishmania*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9:100.
11. Gabriel, A., Bolas, A.S., Marques, J. (2019). Cutaneous Leishmaniasis: The Complexity of Host's Effective Immune Response against a Polymorphic Parasitic Disease. *J. Immunol. Res.*, 2603730.

12. Khosravi, M., Mirsamadi, E.S., Mirjalali, H. (2020). Isolation and functions of extracellular vesicles derived from parasites: the promise of a new era in immunotherapy, vaccination, and diagnosis. *Int J Nanomed.* 15: 2957-69.
13. Hartjes, T.A., Mytnyk, S. (2019). Extracellular vesicle quantification and characterization: common methods and approaches. *Bioengineering*, 6:7.

Göndərilib: 21.08.2023

Qəbul edilib: 03.10.2023