

TƏBİƏT ELMLƏRİ NATURAL SCIENCES

DOI: <https://doi.org/10.36719/2789-6919/31/139-144>

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 YENİ BİOMARKERLƏRİ VƏ ONLARIN İMMUNOMODULYATOR ƏHƏMİYYƏTİ

Xülasə

Ekzosomlar 1980-ci illərin əvvəllərində müşahidə olunmuşlar. Bütün eukariot və prokariot hüceyrələr ekzosom sekresiya edirlər, onlara orqanizmin bioloji mayələrində rast gəlinir və replikasiyaya qadir deyillər.

Ekzosomların böyük təkamül və bioloji əhəmiyyəti vardır, çünki onlar hüceyrəarası kommunikasiyada, epigenetik, metabolik, immun, neyroendokrin və digər proseslərin idarə olunmasında iştirak edir.

Ekzosomlar hüceyrədən hüceyrəyə siqnal ötürülməsində vacib rol oynayır. Ekzosomal mikroRNT gen ekspressiyasını və məməlilərin hüceyrələrində zülal sintezini tənzimləyərək xəstəliyin potensial biomarkeri kimi çıxış edə bilirlər. MikroRNT (miR-122) leyşmanioz zamanı qaraciyər zədələnməsinin biomarkeridir. Qaraciyər üçün spesifik biokimyəvi markerlər yoxdursa, qan zülalında ekzosomal miR-122-in yüksək səviyyəsi qaraciyər xəstəliyi üçün göstərici sayıla bilər.

Açar sözlər: *Leyşmaniya parazitləri, malyariya parazitləri, ekzosomlar, mikroRNT, sekresiya, vezikullar, biomarker*

Shahla Aliyeva

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxy named V.Akhundov
PhD in biological sciences
shahlaaliyeva1969@gmail.com

Fatma Hüseynova

Scientific Research Institute of Medical Prophylaxy named V.Akhundov
PhD in medical sciences
huseynova01049@gmail.com

New biomarkers of parasitic diseases and their immunomodulating significance

Abstract

Exosomes were discovered in the early 1980s. All eukaryotic and prokaryotic cells secrete exosomes, which are found in body fluids and are incapable of replication. Exosomes have great evolutionary and biological significance.

They are involved in intercellular communication, control of epigenetic, metabolic, immune, neuroendocrine and other processes.

Exosomes play an important role in transmitting signals from cell to cell. Exosomal miRNAs can act as potential disease biomarkers by regulating gene expression and protein synthesis in

mammalian cells. MicroRNA (miR-122) is a biomarker of liver damage in leishmaniasis. In the absence of liver-specific biochemical markers, high levels of exosomal miR-122 in blood proteins can be considered a sign of liver disease.

Keywords: *Leishmania parasites, malaria parasites, exosomes, microRNA, secretion, vesicles, biomarker*

Giriş

Çoxhüceyrəli orqanizmin həyat fəaliyyəti üçün əsas şərt hüceyrəarası əlaqələrdir ki, bunların vasitəsilə biokimyəvi proseslər tənzimlənir. Hüceyrələr, onlarda gedən metabolik proseslərdən asılı olaraq siqnallar göndərir və kənarından siqnallar alır. Siqnallar hormonlar, sokinlər, xemokinlər, boy faktorları, neyromediatorlar, metabolitlər, ionlar və s. vasitəsilə ötürülür. Yaxın məsafəyə siqnal ötürülməsi hüceyrəarası mühitə aktiv maddələrin sekresiyası ilə həyata keçirilir. Son illər hüceyrəarası informasiya ötürülməsinin daha bir yolu aşkar edilmişdir. Bu mexanizm hüceyrələrdən ətraf mühitə ifraz edilən və qanla bütün orqanizmə daşınan kiçik hüceyrəxarici qabarcıqlar vasitəsilə həyata keçirilir. 21-ci əsrin əvvəllərinə qədər bu hissəciklərlə heç kəs maraqlanmamışdı. Sonradan məlum olmuşdu ki, onlar orqanizmin immun reaksiyasını tənzimləyə bilirlər. 2007-ci ildə bu hissəciklərdə zülallar, lipidlər, nuklein turşuları aşkar olunmuş və bildirilmişdi ki, onlar hüceyrəyə çox mürəkkəb yolla təsir edə bilirlər. Qabarcıq membranla əhatə olunduğundan ətraf mühitin təsirlərinə davamlıdır. Membran üzərindəki reseptorlar qabarcığın hədəf hüceyrəyə çatmasına xidmət edir. Bu hissəciklər əsasən maye mühiti ilə - qan, limfa – nəql olunurlar. Beləliklə, bir-birindən uzaq yerləşmiş müxtəlif orqan və toxuma hüceyrələri arasında informasiya mübadiləsi baş tutur.

Hüceyrəxarici qabarcıqlar 3 yerə bölünür: apoptoz cisimcikləri, ektosomlar və ekzosomlar. Apocisimciklər hüceyrə apoptozu nəticəsində yaranır. Ektosomlar plazmatik membranın törəməsi olub, ölçüləri 50-200 nm qədərdir. Ekzosomlar ilkin olaraq hüceyrə daxilində əmələ gəlib endosom adlanır, sonra hüceyrəni tərk edir.

Ekzosom və ektosomlar müxtəlif bioloji mayelərdə (sidik, sperma, qan zərdabı, limfa, tüpürcək, göz yaşı, öd, süd, amniotik maye) aşkar edilib. Ekzosomların tərkibində mikroRNT, matriksRNT vardır. Onlarda hüceyrələrdə ən geniş yayılmış ribosomal RNT demək olar ki, olmur. Ektosomların biomarkerləri integrin, selektin, fosfatidilserindir. RNT-dən başqa ekzosomlarda mobil DNT də (məs. mitoxondrial DNT) müşahidə olunub. Qan zərdabında DNT və RNT-ni parçalayan fermentlər vardır. BU zaman genetik informasiya bir hüceyrədən digərinə, onları bu aqressiv fermentlərin təsirləndirən qoruyan mikrovezikulların içərisində ötürülür. Hüceyrə RNT-si ilə müqayisədə ekzosom RNT-si daha stabildir, uzunmüddətli saxlanmaya, təkrar dondurulma-əridilmə tsikllərinə daha dözümlüdür. Bu xüsusiyyətdən diaqnostikada və terapiyada istifadə etmək olar.

Ekzosomların immunomodulyator əhəmiyyəti vardır. Belə ki, onlar antigen peptidi ilə birləşmiş MHC II kompleksinin zülallarını spesifik T hüceyrələrə daşıyırlar. Bu konstruksiya immun cavab yaranmasında çox vacibdir. Ekzosomlar həmçinin antigenə birləşmiş MHC I kompleksini dendrit hüceyrələrdən T limfositlərə aparır və beləliklə T limfositlər antigeni “tanıyır”.

Orqanizmdə xəstəliyin yayılmasının qarşısını almaq üçün mikroRNT-nin xəstə hüceyrələrdən ətrafa daşınmasını bloklamaq biləcək mexanizmlərin öyrənilməsi tədqiqatçıların diqqət mərkəzindədir. Ekzosomun əmələ gəlməsi üçün seramidlər (membran lipidləri) lazımdır, onlar siqnal molekulu rolunu oynayır. *In vitro* təcrübələrdə mikroRNT-nin xəstə hüceyrədən daşınmasını bloklamaq mümkün olmuşdur. Bunun üçün membran sfinqolipidlərini parçalayaraq seramidlərin sintezinə imkan yaradan sfinqomielinaza fermentinin aktivliyi inhibirə edilmişdi.

Ekzosomlar zədələnmiş orqanların bərpasında mühüm rol oynayır. Hemopoetik kök hüceyrələrdən, stromanın multipotent hüceyrələrindən, ürək kök hüceyrələrindən sekresiya olunan vezikullar unikal xüsusiyyətlərə malikdir. Onlar zədələnmiş toxumalardakı sağlam hüceyrələri apoptozdan qoruyur, onların bölünməsinə kömək edir. Bu vezikulların membranı bioloji aktiv lipidlərlə zəngindir. Həmçinin onların membranında antiapoptoz, stimulyator böyümə faktorları və sokinlər sintez olunur. Onlar həm də zədələnmiş toxumalara mRNT-si, requlyator mikroRNT və fermentlər daşıyır ki, bu da hüceyrələrin regenerasiya qabiliyyətini artırır. Bəzi alimlərin irəli

sürdüüyü mülahizələrə görə hüceyrə qocalmasının əsasında da ekzosomlar, daha doğrusu onların daşdığı mikroRNT durur. Qoca hüceyrələrin ekzosomları öz mikroRNT-si vasitəsilə immunitetin enməsinə, iltihab proseslərinə səbəb olur.

Ekzosomlar patogen antigen mənbəyi olub infeksiyon xəstəliklərin biomarkeri kimi istifadə edilə bilər. Ekzosomlar immun reaksiyaların modulyasiyası üçün terapevtik agent kimi də istifadə edilə bilər (Robbins, Morell, 2014:195–208). Ekzosomlar hüceyrələrarası əlaqəni anadangəlmə və adaptiv immun reaksiyalarla həyata keçirir. İmmun sistem hüceyrələri (B- və T- limfositlər, dendrit hüceyrələr) immunmodulyator xassələrə malik ekzosomlar sekresiya edir. Bundan əlavə ekzosomlar dərman preparatlarının ünvana çatdırılma sistemi kimi də böyük maraq doğurur. Hal-hazırda onların bir çox xəstəliklərin müalicəsində, yaraların sağalmasında, toxuma regenerasiyasında tətbiqinin mümkünlüyü araşdırılır.

Parazitar xəstəliklər dünya üzrə böyük insan itkisinə gətirən səbəblərdən biridir. 1 milyardan çox insan bu xəstəliklərdən əziyyət çəkir. Hal-hazırda parazitar infeksiyaların diaqnostikası əsasən biomaterialın mikroskopiyasına əsaslanır. Ekzosomların daxili möhtəviyyatında və membranında olan spesifik aşağı molekullu birləşmələr patogen ibtidailər tərəfindən törədilən infeksiyaların diaqnostikasında həssas molekulyar biomarker rolunu oynayır (Khosravi, Mirsamadi, Mirjalali, 2020: 2957-69).

2013-cü ildə J.E.Rothman, R.W.Schekman, T.C.Sudhof vezikulyar transportun öyrənilməsi üzrə işlərinə görə fiziologiya və təbabət üzrə Nobel mükafatı qazanmışlar. İbtidailərin sekresiya etdiyi mikrovezikulları yalnız son illər dərinədən öyrənməyə başlamışlar. Onların parazitar infeksiyaların patogenezində rolu hələlik eksperimental və klinik tədqiqatların ilk mərhələsidir. Həm parazit, həm də sahib orqanizmin hüceyrələri tərəfindən sekresiya olunan ekzosomlar anadangəlmə, qazanılmış, humoral və hüceyrə immunitetini modifikasiya etmək xüsusiyyətinə malikdir. Təbabətdə ekzosomlar parazitar, autoimmun, iltihab proseslərinin ağırlıq dərəcəsinin azaltmaq üçün immunosupressor kimi tətbiq edilə bilər. Ekzosomlardakı kiçik molekullu birləşmələrin parazitar vaksinlərin hazırlanmasında əhəmiyyəti öyrənilməlidir. Ekzosomlar həmçinin müxtəlif parazitar infeksiyaların diaqnostikasında biomarker, dərman preparatlarının daşınması üçün nəqliyyat rolunu oynaya bilər.

Parazitar xəstəliklərin patogenezində həm parazitar ekzosomlar, həm də parazit invaziyasından sonra sahib hüceyrədən sekresiya olunan ekzosomlar iştirak edir. Parazit ekzosomlarının bioloji aktiv birləşmələri sahib hüceyrəyə düşəndən sonra orada immun və digər reaksiyalar modullaşdırıla bilər. Eyni zamanda sahib hüceyrə parazitar agentə qarşı müdafiəni gücləndirərək anadangəlmə və qazanılmış immuniteti aktivləşdirə bilən ekzosomlar ifraz edə bilər.

Malyariya plazmodiumlarının ekzosom mikrovezikulyar strukturları

Malyariya geniş yayılmış transmissiv antropoz parazitar xəstəlikdir. 4 insan malyariyası növü mövcuddur: *Plasmodium vivax*, *P.ovale*, *P.falciparum* və *P.malariae*. İlk dəfə 2011-ci ildə *P.falciparum* və *P.vivax*-ın törətdiyi malyariya xəstələrinin periferik qanında ekzosom mikrovezikulları müşahidə olunmuşdu. Plazmodium ekzosomlarının proteomunda səth zülalları, laktatdehidrogenaza, enolaza, aldolaza, sistein və s. aşkar edilmişdi (Skotland, Sandvig, Llorente, 2017: 30-41).

Siçan malyariyası modelləri ilə aparılan tədqiqatlar göstərmişdi ki, retikulositlər tərəfindən sekresiya olunan hüceyrəxarici vezikulların tərkibində zülal antigenlər, spesifik lipidlər vardır və məhz onlar immun cavabı bloklayaraq heyvanın ölümünə səbəb olmuşlar (Record, Silvente-Poirot, Wakelam, 2018: 59131-61323). Elə həmin malyariya modelində müəyyən edilmişdi ki, xromosomda ABCA1 geninin defektləri *P.falciparum* ekzosomlarının sekresiyasını kəskin azaltmışdır və bu da eksperiment siçanlarını serebral malyariyanın fenotipik əlamətlərindən qorumuşdur. *P.falciparum* ştammları tərəfindən sekresiya olunan ekzosomlar malyariya infeksiyasının əlamətlərinin artmasına, yüksək parazitəmiya faizinə səbəb olmuş, malyariya xəstəliyinin gedişatını ağırlaşdırmış və orqanizmin immun cavabını bloklamışdı. Plazmodiumların virulent ştam ekzosomları genetik materialı heyvan hüceyrəsinə ötürmüş, parazitar zülal antigenlərinin prezentasiyasında iştirak etmiş, ekzosom mikroRNT isə endotel hüceyrələrdə gen ekspressiyasını inhibirə etmişlər. *P.falciparum* ilə yoluxmuş insanlarda da ABCA1 geninin

promotor hallotipləri malyariyanın fəsadlaşmasına və xəstəliyin ağır gedişatına səbəb olmuşdur. Trombositlər tərəfindən sekresiya olunan ekzosomların öyrənilməsi belə fərziyyə irəli sürməyə imkan verir ki, malyariya xəstələrinin qanında ekzosomların miqdarı və yüksək bədən temperaturu *P.vivax*-la induksiya edilmiş iltihab əlamətlərinin yaranmasında mühüm rol oynaya bilər.

Leşmaniya ekzosomları.

Eukariot hüceyrələrindən sekresiya olunan vezikullar ya plazmatik membranda (PM vezikulları), ya da müxtəlif subhüceyrə orqanellalarının arasında (endosom, Holci aparatı, lizosomlar) əmələ gəlir və ekzosom adlanır. Hər 2 vezikul növünün (PM törəmələri və ekzosomlar) tərkibində sitozol vardır. Ekzosomlar hüceyrədaxili orqanellaların membranının invaginasiyası nəticəsində yaranır ki, bunlara bəzən multivezikulyar törəmələr də deyilir (MVB). Bu vezikulların diametri təxminən 50-100 nm-dir və onlar müəyyən sıxlığa malikdir. Belə güman olunur ki, *Leishmania* tərəfindən sekresiya olunan mikrovezikullar ekzosom və PM törəmələrindən təşkil olunub.

Leşmanioz – *Leishmania* cinsinin müxtəlif növləri tərəfindən törədilən zoonoz xəstəlik olub, moskitlərlə ötürülür (*Phlebotomus spp* və *Lutzomyia spp*). Leşmaniya promastiqotları antigen prezentasiya edən hüceyrələrlə (APC) faqositə olunur (makrofaq və dendrit hüceyrələr) və orada amastiqotlara çevrilir (Liu, Uzonna, 2012). Makrofaqlar T-hüceyrələrin aktivləşməsi və sitokin sintezi üçün antigen prezentasiya edirlər. Bütün bu immun cavab mexanizmləri xəstəliyin dərinləşməsinin qarşısını almaq üçün lazımdır. Parazit isə sahib hüceyrə daxilində öz canlılığını qorumaq üçün müxtəlif strategiyalara malikdir ki, azot oksidin (NO) emalının azaldılması buna misaldır.

Leşmaniozda parazit ekzosomlarında qlikoprotein gp63 (sink metalloproteaza) vardır ki, bu da sahib hüceyrə tərəfindən siqnal ötürülmə mexanizminə təsir edə bilər. Həmçinin parazit ekzosomları istilik şoku zülallarına (HSP-70, 100) malikdir ki, bu da parazit canlılığının qorunmasına xidmət edir. *L.major* ekzosomlarındakı digər zülal (fosfataza L_mPRL) makrofaqlarda parazit inkişafına kömək edir. Ağır dəri xəstəliyinə səbəb olan *L.mexicana* ekzosomları hələ dərinədən tədqiq edilməyib.

Bir tədqiqatda göstərilmişdir ki, *L.mexicana* promastiqotlarının plazmatik membranında çoxsaylı vezikullar vardır və parazitlər 37°C temperaturda qısamüddətli istilik şokuna məruz qoyulduqda vezikulların sayı artır (Hassani, Antoniak, Jardim, 2011). PM qabarcıqları əsasən hüceyrə stressinə məruz qaldıqda plazmatik membrandan tumurcuqlanma yolu ilə yaranır və heterogen olur.

Müasir dövrə qədər məlum deyildir ki, *Leishmania* tərəfindən sekresiya olunan vezikullar hüceyrədaxili mənşəlidir yoxsa plazmatik membrandan törəyiblər? Belə güman olunur ki, *Leishmania* parazitlərinin hər 2 növü vezikul sekresiya edə bilər. Hər 2 növ vezikulun (PM və ekzosomlar) tərkibində sitozol var və onların xarici səthi plazmatik membranla örtülmüşdür. İlkin yoluxmada *Leishmania* parazitləri tərəfindən hüceyrəxarici mühitə sekresiya olunan mikrovezikullar sahib hüceyrəyə təsir edir. Bu təsir immunosupresiyaya səbəb olub sahib hüceyrəni *Leishmania* invaziyasına hazırlayır. *Leishmania* ekzosomları təsir etdikləri immun hüceyrələrin fenotipini dəyişir. Onların bəziləri iltihab sitokinlərini (TNF- α) zəiflədir, bəziləri sitokinlərin sekresiyasını qüvvətləndirir (İL-10). Makrofaqların fenotipini dəyişməklə bərabər ekzosomlar həmçinin monositlərdən törəmiş dendrit hüceyrələrin, CD4+T-limfositlərin immun cavabını da zəiflətmək xüsusiyyətinə malikdir.

İki müxtəlif tədqiqatda *Leishmania* qabarcıqlarının müəyyən temperaturun təsiri altında sekresiya olunduğunu müşahidə etmişlər (Silverman, Clos, Horakova, 2010: 5011-5022). Qeyd alınmışdır ki, stasionar mərhələdə 24 saat ərzində promastiqotları insan bədən temperaturunu imitasiya edən 37°C-də istilik şokuna məruz qoyduqda *L.donovani* vezikullarının sekresiyası 3 dəfə artmışdı. İkinci tədqiqatda istilik şokundan 4 saat sonra vezikulların temperaturla induksiya olunmuş güclü sekresiyası müşahidə olunmuşdur.

Bundan əlavə proteom analizi göstərmişdir ki, *Leishmania* ekzosomlarının zülalları həm temperatura, həm də pH-a həssasdır. Beləliklə, *Leishmania* ekzosomlarının tərkibi ətraf mühit amillərindən asılı olaraq dəyişir.

L.major-la infeksiya olunmuş makrofaq *Leishmania* parazitlərinin virulentlik faktorunu (GP63) almış olurlar (Gomez, Contreras, Halle, 2009:2, ra58). Bu, *Leishmania* ekzosomlarının yeganə zülal agenti deyil. Parazitlə yoluxmuş makrofaq sitozomunda bir çox digər zülallar da aşkar olunur (Hartjes, Mytnyk, 2019: 6-7).

Güman olunur ki, parazitlə erkən yoluxmada leyşmaniya vezikulları sahib hüceyrəyə təsir edib onları yoluxmaya hazırladır. Bu vezikullar sahib hüceyrənin fenotipində müəyyən dəyişikliklərə səbəb olur. *L.donovani* ekzosomları neytrofil kemokininin (İL-8) sintezini induksiya etmişlər. Belə bir fikir irəli sürülür ki, *Leishmania* özünü makrofaqlara çatdırmaq üçün neytrofillərdən Troya atı kimi istifadə edir. Ekzosomlarla induksiya olunmuş İL-8 sekresiyası neytrofillərin infeksiya ocağına cəlb olunmasına səbəb olur. İL-8-dən başqa İFN- γ sitokini makrofaq aktivləşməsi və leyşmanioz infeksiyasının ləğvi üçün böyük əhəmiyyətə malikdir. Ekzosomların monositlərə təsiri nəticəsində İL-10-un sintezi artmışdır ki, bu da iltihab əleyhinə çox güclü sitokindir. Ekzosomların iştirakı ilə İL-10 sitokinlərinin güclü sintezi bu vezikulların xəstəlik patogeneziyə əhəmiyyətindən xəbər verir.

Qeyd edildiyi kimi ekzosom – endosomal mənşəli hüceyrəxarici mikrovezikullardır (multivezikulyar cisimciklər MVB). *Leishmania* parazitlərinin ekzosomları parazit virulentlik faktoruna malik olub sahibin immun cavabını modulyasiya edir və onun yoluxmasına səbəb olur. *L.mexicana* amastiqotlarının ekzosomları (aExo) virulentlik zülallarına (gp63 və PP2C) malikdirlər. aExo yoluxmuş sümük iliği makrofaqları tərəfindən azot oksidin emalını inhibirə etmiş və beləliklə hüceyrədaxili parazitlərin həyatilik qabiliyyətini yüksəltmişlər. Onlar həm də vacib antigen prezentasiya edən hüceyrələrdə MHC-1, CD86 azaldaraq və CD8 T hüceyrələrin aktivliyinin qarşısını alaraq hüceyrə immun cavabını bloklaya bilirlər.

L.mexicana amastiqot ekzosomlarının parazitlə yoluxmuş BMM (sümük iliği makrofaqları) təsirinin öyrənilməsi nəticəsində aşkar edilmişdir ki, onlar həm hüceyrə daxilində parazitlərin canlılığını təmin etmək məqsədilə azot oksidin emalını inhibirə edirlər, həm də yoluxmuş BMM-də antigen prezentasiya edən molekulları modulyasiya edirlər.

Nəticə

Ekzosomlar patogen antigen mənbəyi olub infeksiya xəstəliklərin biomarkeri kimi istifadə edilə bilər. Ekzosomların müxtəlif zülal komponentləri parazitlərdən xəstənin immun sistem hüceyrələrinə informasiya daşıyaraq patogen ibtidailərin virulentliyində bilavasitə rol oynayır. Fizioloji və patoloji şəraitlərdə ekzosomların rolu, onların funksiyası haqda geniş məlumat əldə etmək üçün bu sahə ətrafı öyrənilməlidir.

Ədəbiyyat

1. Robbins, P.D., Morell, A.E. (2014). Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol.*, 14(3), pp.195-208.
2. 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.
3. Skotland, T., Sandvig, K., Llorente, A. (2017). Lipids in exosomes: current knowledge and the way forward. *Prog Lipid Res.*, 66, pp.30-41.
4. Record, M., Silvente-Poirot, M., Wakelam, M.J.O. (2018). Extracellular vesicles: lipids as key components of their biogenesis and functions. *J Lipid Res.*, pp.59131-61323.
5. Liu, D., Uzonna, J.E. (2012). The early interaction of *Leishmania* with macrophages and dendritic cells and its influence on the host immune response. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.*, 2(83).
6. Hassani, K., Antoniak, E., Jardim, A. (2011). Temperature-induced protein secretion by *Leishmania mexicana* modulates macrophage signaling and function. *PLoS ONE* 6, e18724.
7. 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.*, pp.5011-5022.

8. Gomez, M.A., Contreras, I., Halle, M. (2009). Leishmania GP63 alters host signaling through cleavage-activated protein tyrosine phosphatases. *Sci. Signal.* 2, ra58.
9. Hartjes, T.A., Mytnyk, S. (2019). Extracellular vesicle quantification and characterization: common methods and approaches. *Bioengineering.* 6:7.

Göndərilib: 04.01.2024

Qəbul edilib: 11.03.2024