AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN DİAQNOSTİKASINDA YENİ BİOMARKERLƏRİN TƏDQİQİ

İxtisas: 2406.02 – Biokimya

Elm sahəsi: Biologiya

İddiaçı: **Leyla Əlövsət qızı Kərimova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2026

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin Biofizika və biokimya kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: biologiya elmləri doktoru, professor
Gülnarə İbrahim qızı Əzizova

Rəsmi opponentlər: biologiya elmləri doktoru, professor,
AMEA-nın müxbir üzvü
İlham Əyyub oğlu Şahmuradov

biologiya elmləri doktoru, professor,
AMEA-nın müxbir üzvü
Novruz Məhəmməd oğlu Quliyev

biologiya elmləri doktoru
Namiq Oruc oğlu Qüdrətov

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Bakı Dövlət Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.31 Dissertasiya şurası.

Dissertasiya şurasının sədri: fizika-riyaziyyat elmləri doktoru, professor
Oqtay Kazım oğlu Qasımov

Dissertasiya şurasının elmi katibi: biologiya elmləri üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Aygün Namiq qızı Nəsibova

Elmi seminarın sədri: biologiya elmləri doktoru, professor
Ziyəddin Mahmud oğlu Məmmədov

İŞİN ÜMÜMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı. Süd vəzi xərçəngi (SVX) dünyada və ölkəmizdə qadınlar arasında ən geniş yayılmış bədxassəli şiş növü olub ağciyər xərçəngindən sonra ikinci yeri tutur[1]. Ümumbəşəri hər il artan SVX diaqnozu 2021-ci ildə təxminən 2 milyona yaxın qadında aşkarlanmışdır.[2] Son illər gənc qadınlarda da digər ginekoloji problemlərlə yanaşı sayı artan bu problem əsasən 55-70 yaş aralığında olan qadınlarda daha çox müşahidə edilir. Xəstələrin gecikmiş müraciəti əksər hallarda SVX-dan ölüm hallarının artmasının əsas səbəbi kimi qeyd olunur.[3]

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatlarına əsasən, 2024-cü ildə təxminən 2,4 milyon qadına ilk dəfə SVX diaqnozu qoyulmuş, həmin il bu xəstəlikdən 694,000 ölüm halı qeydə alınmışdır.[4] Bu xəstəlik xüsusilə inkişaf etmiş ölkələrdə daha geniş yayılıb, lakin son illərdə inkişaf etməkdə olan ölkələrdə də yayılma tendensiyasında artma müşahidə olunur. İnsanların yüksək inkişaf indeksi olan ölkələrdə hər 12 qadından 1-ində müşahidə olunan bu xərçəng növündən ölən qadınların sayı 71:1 nisbətindədir.[5]

ÜST məlumatlarına əsasən SVX 2022-ci ildə dünyanın 185 ölkəsinin 157-də sayca digər xərçəng növlərini üstələmişdir. SVX dünyada qadınlar arasında bədxassəli şişlərdən ölüm faizinə görə 2-ci

---

[1] Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians, – 2018, vol. 68 (iss. 6), – p. 394-424.

[2] Filho, A.M. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide / A.M. Filho, M. Laversanne, J. Ferlay [et al.] // International Journal of Cancer, – 2025, vol. 156 (iss. 7), – p. 1336-1346.

[3] Farkas, A.H., Nattinger, A.B. Breast cancer screening and prevention // Annals of Internal Medicine, – 2023, vol. 176 (iss. 11), – p. ITC161-ITC176.

[4] World Health Organization. Breast cancer: prevention and control: [Electronic resource] // World Health Organization, – 2026. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

[5] Manirakiza, A.V.C., Pfaendler, K.S. Breast, ovarian, uterine, vaginal, and vulvar cancer care in low- and middle-income countries: prevalence, screening, treatment, palliative care, and human resources training // Obstetrics and Gynecology Clinics, – 2022, vol. 49 (iss. 4), – p. 783-793.

yerdədir[6]. 2021-ci ildə Azərbaycanda qeydə alınan xərçəng xəstələrinin 20%-ə qədərində SVX diaqnozu qoyulub. Həmin ildə xərçəng xəstəliyi Respublikamızda ölüm səbəbləri arasında ikinci olmuşdur. Qadın cinsinin (99%) SVX yaranmasında risk faktorlarına aid olmasına baxmayaraq bu diaqnoz qoyulan şəxslərin 0,5-1%-ni kişilər təşkil edir[7].

Azərbaycanda da SVX qadınlar arasında ən geniş yayılmış xərçəng növü olub son illər artmaqdadır. Belə ki, Azərbaycan Respublikası Dövlət Statistika Komitəsinin məlumatlarına əsasən 2020-ci ildə SVX ilə xəstələnmə 1960 nəfərdə qeydə alınmışdırsa, bu rəqəm 2021-ci ildə 2638 nəfər, 2023-cü ildə isə 2541 nəfərə qədər artmışdır. Ümumilikdə ayrı-ayrı lokalizasiyalar üzrə əhalinin bədxassəli şişlə xəstələnməsi statistikasına nəzər saldıqda 1-ci yeri SVX, 2-ci yeri ağciyər xərçəngi, 3-cü yeri mədə xərçəngi tutur. Belə ki, 2023-cü ildə ağciyər xərçəngi 1461 nəfərdə, mədə xərçəngi 1363 nəfərdə aşkar edilərək qeydə alınmışdır. Həmin il tibb müəssisələrində ilk dəfə bədxassəli şiş diaqnozu ilə qeydiyyata alınan xəstələrin ümumi sayı 13666 nəfər, respublikada bədxassəli şiş diaqnozu qoyulmuş, qeydiyyatda olan ümumi xəstələrin sayı isə 69435 nəfər olmuşdur. Bu o deməkdir ki, 2023-cü ildə SVX Azərbaycan respublikası üçün ümumi bədxassəli şişlə xəslənmə hallarının 18%-ni təşkil etmişdir. Bu göstərici 2020-ci ildə bədxassəli şişlə xəstələnmənin 16,9%-ni, 2021-ci ildə 19,3%-ni, 2022-ci ildə isə 18,4%-ni əhatə edib. 2024-cü ilin statistik hesabat nəticələri göstərir ki, Azərbaycanda süd vəzi xərçəngi diaqnozu qoyulan qadınların sayı son 24 ildə ən yüksək həddə çatmışdır. Belə ki, 2024-cü ildə ilk dəfə bədxassəli şiş diaqnozu qoyulmuş 8051 qadının 2666 nəfərində SVX aşkarlanmış, 2023-cü ildə bu göstərici 2523 nəfər, 2022-ci ildə isə 2545 nəfər olmuşdur. 2024-cü ildə dövlət qeydiyyatında olan 157 min bədxassəli yeni törəmə diaqnozlu qadın cinsli xəstələrin 52 min nəfəri

[6] Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians, – 2021, vol. 71 (iss. 3), – p. 209-249.
[7] Scagliotti, M.F., Boietti, B.R., Knoblovits, P. Prevalence of men's health history in male breast cancer patients // Endocrinología, Diabetes y Nutrición, – 2020, vol. 70 (iss. 6), – p. 415-420.

SVX diaqnozu ilə müalicə alan xəstələrdir[8].

Erkən diaqnostika və adekvat müalicə aparılmadıqda digər orqanlara invaziya və sonda ölümlə nəticələnən bu xəstəliyin etiologiyası müxtəlif amillərlə əlaqələndirilir. Yaş, cins, piylənmə, zərərli vərdişlər, şüalanmaya məruz qalma, reproduktiv proseslərin erkən başlaması, ilk hamiləliyin gec baş verməsi, irsi faktorlar SVX yaranması riskini artırır. Yaş və cins faktoru ən əsas amillərdən biridir, belə ki, qadın cinsi və yaşının >40 olması SVX-dan xəstələnmənin təxminən 50%-ni təşkil edir.[9]

Ailədə SVX tarixcəsinin olması, xüsusən ailənin kişi fərdində bu xərçəng növünün aşkarlanması daha yüksək risk faizi daşıyır. Buna baxmayaraq, ailədə SVX tarixcəsinin olmaması, gələcəkdə bu xəstəliyə tutulma riskindən uzaq olmaq hesab olunmur. Müxtəlif faktorların kombinə təsiri hər bir qadının risk altında olmasını göstərir.[10]

Radioloji müayinələrin, immunoloji, immunohistokimyəvi laborator üsulların inkişafı SVX xərçənginin diaqnostikasında və proqnozunun qiymətləndirilməsində qarşıya çıxan problemlərin həllinə istiqamətlənmiş geniş imkanların yaranması ilə səciyyələnsə də, xəstəliyin artma dinamikası problemin aktuallığının hələ də qalmasının göstəricisidir.[11]

İmmunohistokimyəvi markerlərin geniş tədqiqi, şiş hüceyrəsinin yaranma mexanizmlərinin bir qisminin öyrənilməsi, hədəfli terapiya metodlarının tətbiqinin genişlənməsinə və xərçənglə

[8] 2024-cü ildə ölkənin iqtisadi rayonları və inzibati ərazi vahidləri üzrə əhalinin əsas xəstəlik sinifləri üzrə xəstələnməsi (ilk dəfə qoyulmuş diaqnozla qeydə alınmış xəstələr): [Elektron resurs] / Azərbaycan Respublikası Dövlət Statistika Komitəsi. – Bakı, – 2024. URL: https://www.stat.gov.az/source/healthcare/az/001_5_2-3.xls

[9] El Masri, J., Phadke, S. Breast cancer epidemiology and contemporary breast cancer care: a review of the literature and clinical applications // Clinical Obstetrics and Gynecology, – 2022, vol. 65 (iss. 3), – p. 461-481.

[10] Easton, D.F. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk / D.F. Easton, P.D. Pharoah, A.C. Antoniou [et al.] // New England Journal of Medicine, – 2015, vol. 372 (iss. 23), – p. 2243-2257.

[11] Axundova, C.N., Sultanova, M.C., Qasımov, N.V. Süd vəzi xərçənginin diaqnostikasında radioloji görüntüləmə üsulları // Sağlamlıq, – 2021, №2, – s. 35-39.

mübarizə tədbirlərinin effektivliyinin artmasına gətirib çıxarsa da, xəstəlikdən əziyyət çəkən qadınların sayı artma dinamikasında davam edir.[12]

Tədqiqatın obyekti. Tədqiqatın kontingenti 2023-2024-cü illərdə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinə (ARSN MOM) süd vəzi patologiyaları ilə müraciət edən qadınlar arasından seçilmişdir. Süd vəzindən götürülmüş toxuma materialı mərkəzin patohistoloji laboratoriyasında klassifikasiya olunmuşdur. Əldə olunmuş laborator nəticələrdən HER-2 və hormon reseptorlarının ekspressiyasına əsasən qruplar formalaşdırılmışdır. Tədqiqat işinə 89 qadının nəticələri daxil edilmiş. Onlardan 15-i reproduktiv yaşda olan praktik sağlam qadınlar, 33 nəfər HER-2 ekspressiyası müsbət 33 nəfər HER-2 ekspressiyası mənfi olan 8 nəfər "üçlü mənfi" SVX diaqnozlu qadınlar təşkil etmişdir. Estradiol və progesteron reseptorları ekspressiyasına əsasən 46 nəfər ER+/PR+, 20 nəfər ER/PR- olan qadınların nəticələri tədqiqat obyekti olaraq seçilmişdir. SVX diaqnozlu qadınlardan 9 nəfərində isə süd vəzisinin uzaq orqanlara metastazı müşahidə edilmiş, həmin qadınların nəticələri metastatik SVX qrupu olaraq tədqiq edilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi müxtəlif bioloji tipə malik SVX diaqnozlu qadınların qan serumunda xəstəliyin diaqnostikasında əhəmiyyətli olan parametrlərin araşdırılması, əldə olunmuş biokimyəvi göstəricilərlə yeni markerlər arasında korrelyasiya əlaqələrinin öyrənilməsi və lokal toxumada HER-2 ekspressiyası mənfi olan qadınlarda HER-2 geninin mutasiyalarının araşdırılması olmuşdur.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. SVX müşahidə edilən qadınlarda, o cümlədən, HER-2 müsbət, HER-2 mənfi və üçlü mənfi qruplarda biokimyəvi parametrlərin, onkomarkerlərin və hormonların səviyyəsini qruplararası müqayisəli tədqiqi;

2. SVX diaqnozlu və HER-2 ekspressiyasına müvafiq olaraq HER-2 müsbət, HER-2 mənfi və üçlü mənfi qruplarda matriks metalloproteinazaların nümayəndələrindən MMP-7, MMP-9-un və

[12] Allison, K.H. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update / K.H. Allison, M.E.H. Hammond, M. Dowsett [et al.] // Journal of Clinical Oncology, – 2020, vol. 38 (iss. 12), – p. 1346-1366.

sisteinlə zəngin angiogenik zülalın (CYR-61) qan serumu səviyyəsini müqayisəli öyrənmək;

3. Hormon reseptorları müsbət (ER+/PR+) və mənfi (ER-/PR-) qadınlarda tiroid stimulə edici hormon (TSH), prolaktin, progesteron, estradiol, MMP-7, MMP-9 və CYR-61 səviyyələrinin müqayisəli tədqiqi;

4. Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda matriks metalloproteinazaların nümayəndələrindən MMP-7, MMP-9-un və CYR-61 zülalının qan serumu səviyyəsini müqayisəli öyrənmək;

5. SVX diaqnozlu qadınlarda tədqiq olunan parametrlər arasında əlaqələrin korrelyasiya analizi əsasında qiymətləndirilməsi;

6. SVX diaqnozlu qadınlarda tədqiq olunan parametrlərin həssaslıq və spesifikliyinin ROC analizi əsasında qiymətləndirilməsi;

7. HER-2 mənfi SVX diaqnozlu qadınlarda HER-2 gen mutasiyalarının araşdırılması.

Tədqiqat metodları: Tədqiqat işinə 74 nəfər müxtəlif bioloji tipli SVX diaqnozlu qadın və 15 nəfər reproduktiv yaşda olan praktik sağlam qadının nəticələri daxil edilmiş, SVX diaqnozlu qadınlarda süd vəzisindən əldə olunmuş biopsiya materiallarına baxılmış, tədqiqata daxil edilmiş bütün qadınlardan qan serumu nümunələri əldə olunmuş, qan serumu göstəriciləri biokimyəvi və immunoferment üsullarla analiz edilmişdir. HER-2 mənfi olan qadınlarda həmin genin mutasiyaları araşdırılmışdır. Tədqiqata daxil edilmiş onkoloji xəstələr ARSN MOM-a müraciət etmiş və həkim-onkoloq tərəfindən anamnestik məlumatlar və klinik-laborator analizlərin nəticələrinə əsasən diaqnoz qoyulmuş qadınlar arasından seçilmişdir.

SVX diaqnozlu qadınlardan əldə olunmuş bioptatlar ARSN MOM-un müvafiq laboratoriyalarında patositomorfoloji, immunohistokimyəvi və genetik metodlarla tədqiq edilmişdir. Qan nümunələrində aparılan tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrası üzrə Elmi-tədqiqat laboratoriyasında həyata keçirilmişdir. Qan serumunda matriks metalloproteinazaların nümayəndələri (MMP-7 və MMP-9) və CYR-61-in səviyyəsi "R&D systems" şirkəti tərəfindən hazırlanmış "QuantiKine ELISA" üsulu ilə tədqiq olunmuşdur. Qan serumunda təyin olunan hormonlar "Diasino" (Çin Xalq Respublikası) firmasına mənsub reaktiv dəstləri vasitəsilə

immunoferment (ELİSA) üsulla analiz edilmiş, ölçmələr Stat Fax 303+ (ABŞ) immunoferment analizatorunda aparılmışdır. HER-2 gen mutasiyaları isə "Amoy Dx" firmasına mənsub dəstlər vasitəsilə analiz edilmiş, ölçmələr "BioRad Real Time PCR" cihazında aparılmışdır.

Dissertasiyanın müdafiəyə çıxarılan əsas müddəaları:

1. SVX diaqnozlu qadınlarda CEA, CA 15-3, ALT, AST, Ca^{2+}, D vitamini, CRZ səviyyəsi sağlam qadınlarla müqayisədə əhəmiyyətli dəyişiklik nümayiş etdirir. SVX zamanı qan serumunda prolaktin, estradiol və progesteron hormonlarının səviyyəsi sağlam qadınlarla müqayisədə statistik əhəmiyyətli dəyişir. TSH hormonu səviyyəsində sağlam qadınlarla müqayisədə statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilmir.

2. SVX diaqnozu olan qadınlarda kontrol qrupla müqayisədə CYR-61 səviyyəsində artma, MMP-9-un səviyyəsində isə azalma müşahidə olunur. HER-2 müsbət, HER-2 mənfi və üçlü mənfi qruplarda (HER-2, ER, PR – mənfi) qruplararası müqayisədə qan serumu matriks metalloproteinazalarının nümayəndələrinin (MMP-7, MMP-9) və CYR-61-in konsentrasiyası statistik əhəmiyyətli fərqlənmir.

3. SVX-da hormon reseptorları müsbət (ER+/PR+) və mənfi (ER-/PR-) olan qadınların qan serumunda MMP-7, MMP-9 və CYR-61-in səviyyəsi qruplararası fərqlənmir, tədqiq olunan qruplarda yalnız estradiol arasında fərq aşkar olunur.

4. Metastatik süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda metastaz aşkar olunmayanlarla müqayisədə CRZ, MMP-9 və CA 15-3 diaqnostik marker kimi tətbiq oluna bilər;

5. SVX zamanı CYR-61 ilə estradiol, MMP-9 arasında mənfi, MMP-9 ilə estradiol arasında müsbət korrelyasiya əlaqələri aşkar edilmişdir.

6. ROC analizinə əsasən SVX diaqnozlu qadınlarda CEA, MMP-9 və CYR-61 biomarkerlərinin həssaslıq və spesifikliyi yüksək qiymətləndirilmişdir.

7. SVX zamanı HER-2 geninin ən geniş yayılmış 18 və 20-ci ekzon mutasiyalarına HER-2 ekspressiyası mənfi olan xərçəng tiplərində nadirən rast gəlinir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Tədqiqat işində süd vəzi xərçənginin müxtəlif bioloji tiplərinin inkişafında rolu olan əsas onkoloji

markerlər, hüceyrə matriksi zülallarının nümayəndələrindən MMP-7, MMP-9, sisteinlə zəngin zülal olan CYR-61, qadın orqanizminin idarəedici hormonal statusu öyrənilmiş və bütün əldə olunan nəticələr arasında ilk dəfə qarşılıqlı korrelyasiya əlaqələri araşdırılmışdır. Müxtəlif statistik metodlar vasitəsilə tədqiq olunan göstəricilərin həssaslıq və spesifiklik dərəcələri tədqiq edilmiş, bu göstəricilər arasında hansının daha çox diaqnostik əhəmiyyətə malik olması öyrənilmişdir. İlk dəfə olaraq Azərbaycanda SVX diaqnozlu HER-2 mənfi ekspressiyalı qadınlarda HER-2 gen mutasiyaları araşdırılmışdır.

Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti. Alınmış nəticələr süd vəzi xərçənginin müxtəlif bioloji tiplərində gedən proseslərin molekulyar mexanizmlərini aydınlaşdırmağa və süd vəzi xərçənginin erkən və diferensial diaqnostikasında yeni biokimyəvi meyarların tətbiqinə, xəstəliyin profilaktikası və müalicə istiqamətinin seçilməsinə kömək edə bilər. Şiş hüceyrəsinin matriks zülallarının öyrənilməsi süd vəzi xərçənginin inkişafı və yayılmasında hüceyrə matriksinin rolunun araşdırılmasında mühüm elmi-praktik əhəmiyyət daşıyır.

İşin aprobasiyası. Dissertasiya işinin materialları Azərbaycan xalqının Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin 100-illik yubileyinə həsr olunmuş "Biologiyanın aktual problemləri davamlı inkişaf kontekstində" mövzusunda respublika elmi konfransı (Bakı, 2023), 2-ci Azərbaycan Beynəlxalq Laborator Tibb konqresi (Bakı, 2024), KBUD Kongre & LAB EXPO 2024 Ulusal 12. Laboratuvar Süreçlerinin Yönetimi Sempozyumu (Antalya, 2024), "AZLMC&LABEXPO The 3rd International Azerbaijan Laboratory Medicine Congress" beynəlxalq elmi konfransı (Bakı, 2025), "9th Cancer World Congress" (Praqa, 2025) adlı beynəlxalq konfransda müzakirə edilmişdir. Tədqiqat işinin nəticələrinin ilkin müzakirəsi Bakı Dövlət Universitetinin Biofizika və biokimya kafedralarının, Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrasının əməkdaşlarının birgə iştirakı ilə 17 mart 2026-ci il tarixində 04 saylı iclasında keçirilmişdir. Dissertasiya işinin seminar müzakirəsi 3 noyabr 2026-ci il tarixində Bakı Dövlət Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.31 Dissertasiya Şurasının seminar iclasında aparılmışdır (protokol №1).

Tədqiqatın nəticələrinin praktikaya tətbiqi. Dissertasiya işinin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin bioloji kimya kafedrasının tədris prosesində tətbiq edilir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin biofizika və biokimya kafedrasında yerinə yetirilmişdir. Laborator tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrasında və Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Milli Onkologiya Mərkəzinin müvafiq laboratoriyalarında icra edilmişdir.

Çap olunmuş işlər. Tədqiqatın nəticələrinə dair 8 elmi məqalə, 15 tezis və konfrans materialı çap olunmuşdur

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya Azərbaycan dilində yazılmış, giriş (15159 işarə), 4 fəsil (I fəsil – 65948 işarə, II fəsil – 25741 işarə, III fəsil – 56703 işarə, IV fəsil – 32153 işarə), nəticələr və praktik tövsiyələr (3194 işarə), ixtisarların siyahısı və 201 mənbədən ibarət ədəbiyyat siyahısından ibarət olub, 146 kompüter səhifəsində əks olunmuşdur. Dissertasiyanın ümumi həcmi (şəkillər, cədvəllər və ədəbiyyat siyahısı istisna olmaqla) 200053 işarədir. Dissertasiyaya 28 şəkil və 19 cədvəl daxildir.

TƏDQİQATIN MATERİAL VƏ METODLARI

Tədqiqat işinə 32-61 yaşlı SVX diaqnozu qoyulmuş 74 xəstənin (əsas qrup) klinik, patohistoloji və laborator nəticələri daxil edilmişdir. Əsas qrupu təşkil edən qadınlarda SVX-nin patohistoloji müayinənin nəticələrinə əsasən HER-2 müsbət, HER-2 mənfi və üçlü mənfi (ER – , PR –, HER-2 –) yarımqruplara ayrılmışdır. Kontrol qrupunu isə reproduktiv yaşlı 15 nəfər praktik sağlam qadının nəticələri təşkil etmişdir

Tədqiqatın kontingentini ARSN MOM-a müraciət etmiş qadınlar təşkil etmişdir. Əldə olunan xəstə məlumatları və müxtəlif laborator nəticələrə əsasən tədqiqatın qrupları formalaşdırılmış, qan serumu nümunələri üzərində yeni biomarkerlərin aşkarlanması istiqamətində tədqiqatlar aparılmışdır.

Tədqiqatın materiallarının toplanması zamanı müxtəlif çıxarılma kriteriyaları tətbiq edilmişdir. Əsas qruplara (HER-2 müsbət

və mənfi, üçlü mənfi) yalnız ilk dəfə SVX diaqnozu qoyulmuş qadınlar daxil edilmiş, kimyaterapiya, şüa terapiyası alan SVX diaqnozlu qadınlar tədqiqatdan kənarlaşdırılmışdır.

Qan nümunələri üzərində aparılan tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Bioloji kimya kafedrası üzrə Elmi-Tədqiqat laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

Tədqiqatın kontingentinə daxil olan praktik sağlam və SVX diaqnozlu qadınlardan səhər, acqarnına dirsək venasından qan nümunələri götürülmüşdür. Tədqiqatın bir hissəsi qan serumu və plazması nümunələrində aparılmışdır.

Milli Onkologiya Mərkəzinə müraciət edən qadınlarda ilkin olaraq qanın ümumi analizinin, biokimyəvi göstəricilərin (ALT, AST, qlükoza, kreatinin, CRZ, Ca^{2+}, D Vitamini) və onkoloji markerlərin qan serumu səviyyələrinə baxılmışdır. Qanın ümumi analizi 3 hissəli tam avtomatlaşdırılmış Sysmex "KX-21N" hematoloji analizatorunda (Almaniya), biokimyəvi analizlər isə "Erma AE-600N" (Yaponiya) cihazlarında təyin edilmişdir.

Tədqiqat kontingentinə daxil olan bütün qadınların qan serumunda progesteronun, estradiolun, prolaktinin, TSH qatılığı ELİSA immunoferment metodu vasitəsilə "Diasino" reaktiv dəstləri vasitəsilə analiz edilmişdir.

Qan serumunda MMP-7 və MMP-9, CYR-61 qatılığı "Bio-techne, R&D systems" (ABŞ) firmasına məxsus reaktiv dəstlərinin köməyi ilə xüsusi Quantikine ELİSA immunoferment üsulu ilə təyin olunmuşdur.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Statistik analizin ilkin mərhələsində parametrik üsullardan istifadə edilmişdir. Statistik analiz variasiya, diskriminant, korrelyasiya və ROC analiz üsullarının tətbiqi ilə aparılmışdır.

Bütün hesablamalar "Microsoft Excel XP" kompüter proqramlarında EXCEL- MS office-2022 elektron cədvəlində və SPSS-20 paket proqramında aparılmış, nəticələr cədvəllərdə və diaqramlarda əks etdirilmişdir.

ŞƏXSİ TƏDQİQATIN NƏTİCƏLƏRİ

Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda biokimyəvi göstəricilərin səviyyəsi

SVX diaqnozlu qadınlarda (n=74) ALT və AST fermentlərinin orta aktivliyi müvafiq olaraq 30,93±1,59 U/L və 29,59±1,7 U/L olmuş, kontrol qrupla (15,57±1,04 U/L və 18,13±1,21 U/L) müqayisədə 2,0 dəfə ($p<0,001$) və 1,7 dəfə ($p=0,004$) yüksək olmuşdur. Kalsiumun (2,35±0,01 mmol/L) və D vitamininin (22,2±1,02 nq/ml) səviyyəsi kontrol qrupla müqayisədə müvafiq olaraq 6% və 40,3% aşağı ($p<0,001$), CRZ-nin səviyyəsi (28,9±5,07 mq/l) isə statistik əhəmiyyətli yüksək olmuşdur ($p=0,018$). Kreatinin və qlükozanın səviyyəsində statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir.

HER-2 ekspressiyasına əsasən bölünmüş qruplarda AST aktivliyi HER-2 mənfi qrupda ($p=0,013$), D vitamininin səviyyəsi isə üçlü mənfi qrupda ($p=0,030$) HER-2 müsbət qrupla müqayisədə yüksək olmuşdur. Hormon reseptorları müsbət və mənfi qruplar arasında biokimyəvi göstəricilərdə fərq aşkar edilməmiş, metastatik SVX olan qadınlarda isə qeyri-metastatik qrupla müqayisədə CRZ-nin səviyyəsi yüksək olmuşdur ($p=0,041$).

Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda hormonların qan serumu səviyyəsi

SVX diaqnozlu qadınlarda prolaktinin səviyyəsi (18,9±1,3 nq/ml) sağlam qadınlarla (11,7±0,49 nq/ml) müqayisədə 1,6 dəfə yüksək ($p_U=0,006$), estradiol və progesteronun səviyyəsi isə statistik əhəmiyyətli aşağı olmuşdur (müvafiq olaraq $p<0,001$ və $p=0,001$). TSH-ın səviyyəsində (3,2±0,4 μIU/ml) kontrol qrupla müqayisədə fərq aşkar edilməmişdir ($p_U=0,948$).

HER-2 müsbət, HER-2 mənfi və üçlü mənfi qruplarda prolaktin, TSH və progesteronun səviyyəsi qruplararası fərqlənməmiş, estradiolun səviyyəsi isə (müvafiq olaraq 18,5±1,6 pq/ml, 16,2±2,5 pq/ml və 32,0±13,2 pq/ml) qruplararası statistik əhəmiyyətli fərqlənmişdir ($p=0,021$). Hormon reseptorları mənfi qrupda estradiolun səviyyəsi (25,5±5,5 pq/ml) müsbət qrupla (16,4±1,9 pq/ml) müqayisədə yüksək olmuşdur ($p_U=0,004$). Metastatik SVX

olan qadınlarda hormonların səviyyəsində qeyri-metastatik qrupla müqayisədə fərq aşkar edilməmişdir.

Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda onkomarkerlərin səviyyəsi

SVX diaqnozlu qadınlarda CEA və CA 15-3 onkomarkerlərinin orta səviyyəsi müvafiq olaraq 4,88±0,15 nq/ml və 48,6±6,2 U/ml olmuş, kontrol qrupla (1,92±0,19 nq/ml və 2,54±0,28 U/ml) müqayisədə 2,5 dəfə ($p<0,001$) və 19,4 dəfə ($p=0,001$) yüksək olmuşdur. CEA-nın səviyyəsi HER-2 müsbət qrupda üçlü mənfi qrupla müqayisədə yüksək olmuş ($p=0,015$), hormon reseptorları müsbət və mənfi qruplar arasında isə onkomarkerlərin səviyyəsində fərq aşkar edilməmişdir. Metastatik SVX olan qadınlarda CA 15-3-ün səviyyəsi (132,1±38,0 U/ml) qeyri-metastatik qrupla müqayisədə statistik etibarlı yüksək olmuşdur [$F(1;72)=37,062$; $p<0,001$].

Korrelyasiya analizinə əsasən CEA ilə D vitamini, estradiol, progesteron, MMP-7 və MMP-9 arasında mənfi, CRZ, CYR-61 və CA 15-3 ($\rho=0,521$; $p<0,001$) arasında isə müsbət korrelyasiya əlaqəsi mövcuddur; oxşar əlaqələr CA 15-3 üçün də aşkar edilmişdir. ROC analizinə əsasən CRZ-nin əyri altında qalan sahəsi (AUC) 0,967±0,018 ($p<0,001$) təşkil etmişdir.

Süd vəzi xərçəngi diaqnozlu qadınların qan serumunda matriks metalloproteinazaların və CYR-61-in səviyyəsi

SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-lərin diaqnostik əhəmiyyətini qiymətləndirmək məqsədi ilə tədqiqata daxil edilən qadınların qan serumunda MMP-7 və MMP-9 səviyyəsi təyin edilmişdir.

Tədqiq edilən əsas qrupda MMP-7 və MMP-9 səviyyəsinin orta qiyməti müvafiq olaraq 4,50±0,87 nq/ml və 53,3±9,6 nq/ml olmuşdur. Belə ki, SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-7 və MMP-9-un qan serumu səviyyəsinin minimum və maksimum hədləri müvafiq olaraq 0,2-32,2 nq/ml və 8,0-688,0 nq/ml intervalında dəyişmişdir. Bu da xüsusilə MMP-9 üzrə dispersiyanın mövcudluğunu göstərir. SVX diaqnozlu qadınların MMP-7-nin qanda səviyyəsi kontrol qrupla müqayisədə 1,5 dəfə (46,6%) ($p_F=0,464$) ($pU=0,014$) aşağı, MMP-9 səviyyəsi isə 9,1 dəfə (89,1%) yüksəkdir (Cədvəl 1).

Cədvəl 1

Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda MMP-7 və MMP-9 səviyyələri Me (25%; 75%)

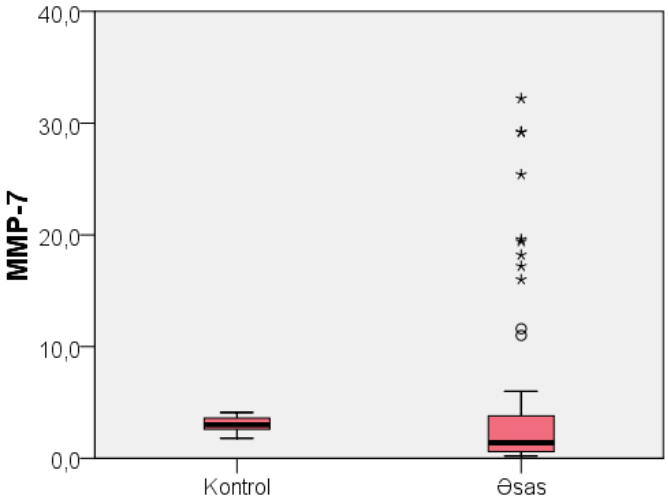
Qruplar / Göstəricilər	Kontrol (n=15)	Əsas qrup, süd vəzi xərçəngi olan qadınlar (n=74)
MMP-7, nq/ml	3,0 (2,5; 3,6)	1,4 (0,6; 3,8) p_U=0,014
MMP-9, nq/ml	371,0 (319,0; 705,7)	36,0 (24,0; 56,0) pt<0,001; pU<0,001

Qeyd: p_t – Student-Bonferoni meyarına əsasən; p_U – Uilkokson meyarına görə; p_F – ANOVA testinə əsasən fərqin statistik dürüstlüyü.

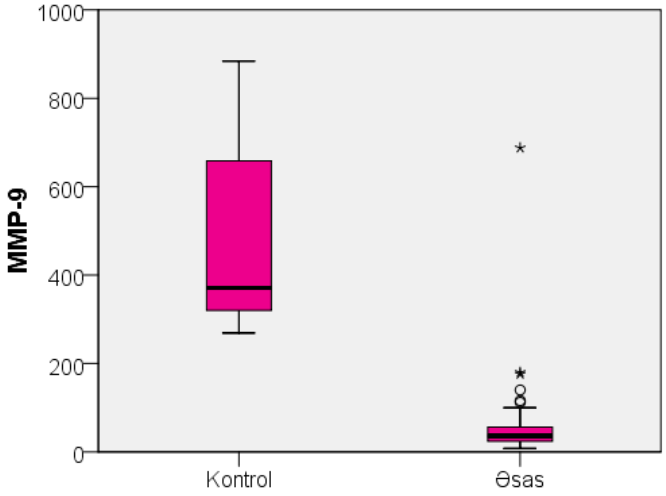
Median və kvartil göstəricilərinin təhlilinə əsasən SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-7 və MMP-9 səviyyələrinin median, Q1 və Q3 qiymətləri müvafiq olaraq Me 1,4 (0,6; 3,8) nq/ml və Me 218,0 (145,0; 341,0) nq/ml olmuşdur (Şəkil 1.).

Nəticələr göstərir ki, paylanmada MMP-9 üçün sağa meylli asimmetriya mövcuddur. Bu məqam parametrik (F-test) və qeyri-parametrik (Mann Uitni) testləri arasında alınan nəticələrin fərqli olmasını izah edə bilər. Belə ki, MMP-7 üçün dispersiya analizində statistik əhəmiyyətli fərq qeydə alınmasa da (p_F=0,464), qeyri-parametrik testdə fərq əhəmiyyətli olmuşdur (p_u=0,014). Bu göstəricilərin heterogen paylanması ayrı-ayrı subqruplarda yüksək dəyişkənliklə izah oluna bilər. Tədqiq olunan qrupda aparılan diskriminant analizin nəticələrinə əsasən MMP-9-un səviyyəsi kontrol qrupla müqayisədə statistik əhəmiyyətli fərqlənmişdir (p_t<0,001) (pU<0,001) (Şəkil 2).

Qeyd etmək lazımdır ki, MMP-9 bazal membranın deqradasiyasında, stromal və damar invaziyasında iştirak edən mühüm proteolitik faktorlardan biridir. Bununla yanaşı, serumda təyin olunan MMP-9 göstəricisinin toxumadakı lokal proteolitik aktivliyi tam əks etdirməməsi ehtimalı nəzərə alınmalıdır. MMP-7-nin serum səviyyəsinin heterogen olması isə şişin mərhələsi, histoloji və molekulyar alt tipi (ER/PR/HER-2 statusu), pasiyentin metabolik və iltihabi fonu ilə izah oluna bilər.



Şəkil 1. Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda MMP-7 səviyyəsinin kontrol qrupla müqayisəli analizi



Şəkil 2. Süd vəzi xərçəngi diaqnozlu qadınlarda MMP-9 səviyyəsinin kontrol qrupla müqayisəli analizi

Beləliklə, tədqiqatın nəticələri göstərir ki, SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-9-un qanda səviyyəsinin təyini gələcəkdə diaqnostik biomarker kimi istifadə oluna bilər. Aparılan statistik analizlər göstərdi ki, MMP-7 SVX zamanı daha az informativliyə malik göstəricidir.

SVX diaqnozlu qadınlarda angiogenez və toxuma yenilənməsi ilə əlaqəli göstəricilərin diaqnostik əhəmiyyətinin təyini məqsədilə tədqiqat qruplarında CYR-61 zülalının qanda səviyyəsi araşdırılmışdır.

Tədqiqata daxil edilmiş əsas qrupda qan serumunda CYR-61 zülalının səviyyəsinin kontrol qrupun nəticələrindən statistik əhəmiyyətli fərqlənməmişdir. CYR-61 səviyyəsi SVX diaqnozlu qadınlarda 0-557,5 pq/ml intervalında dəyişərək orta göstəricisi 331,4±9,6 pq/ml olmuşdur. Bu qrupda CYR-61 səviyyəsi kontrol qrupla müqayisədə 24,9 dəfə yüksək olsa da statistik etibarlı (p_F=0,063) fərq aşkar edilməmişdir (Cədvəl 2, Şəkil 3).

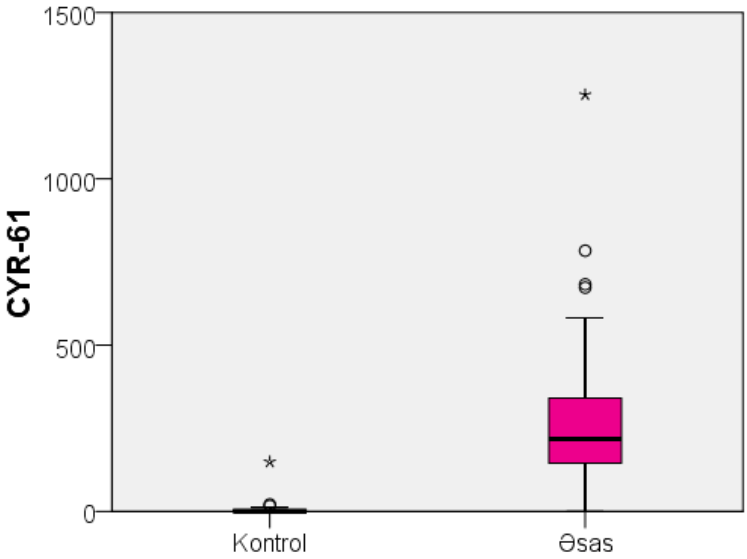
CYR-61 hüceyrəxarici membran üzərindən siqnal ötürülməsində iştirak edən tənzimləyici sekretor zülallardan biridir. O, inteqrinlər vasitəsilə hüceyrənin hüceyrəxarici matrikslə birləşməsini və hərəkətliliyini təmin edir, endotel hüceyrələrində adgeziya və miqrasiya proseslərində iştirak edir. Onun serum səviyyəsinin artması stromal və endotel hüceyrələrin aktivləşməsi ilə də əlaqədar ola bilər.

Cədvəl 2

Süd vəzi xərçəngi diaqnozlu qadınlarda qanda CYR-61 səviyyəsi Me (25%; 75%)

Qruplar / Göstəricilər	Kontrol (n=15)	Əsas qrup, süd vəzi xərçəngi olan qadınlar (n=74)
CYR-61, pq/ml	0,0 (0,0; 12,0)	218 (145,0;341,0) p_t=1,000 p_U<0,001 p_F=0,063

Qeyd: – kontrol qrupu ilə müqayisədə fərqin dürüstlüyü, p_t – Student-Bonferoni meyarına əsasən; p_U – Uilkokson meyarına görə; p_F – ANOVA testinə əsasən.



Şəkil 3. Süd vəzi xərçəngi diaqnozlu qadınlarda MMP-9 səviyyəsinin kontrol qrupla müqayisəli analizi

SVX diaqnozlu qadınlarda CYR-61 səviyyəsinin median, Q1 və Q3 qiymətləri müfaviq olaraq Me 218,0 (145,0; 341,0) pq/ml olmuşdur. Bu qrupda aparılan diskriminant analizin nəticələrinə əsasən CYR-61-in səviyyəsi kontrol qrupla müqayisədə statistik əhəmiyyətli fərqlənməmişdir (p_t=1,000). Buna baxmayaraq təqdim olunan qrupda CYR-61-in səviyyəsinin dəyişiklikləri kontrol qrupla müqayisə olunan zaman Mann-Uitney testinin nəticələri statistik əhəmiyyətli (p_U<0,001) dəyişmişdir.

Beləliklə, normal paylanmaya tabe olmayan qruplarda Mann-Uitney testinin nəticələri əsas götürüldüyünə görə, SVX diaqnozlu qadınlarda sağlam qadınlarla müqayisədə CYR-61-in səviyyəsində nəzərəçarpan yüksək artım müşahidə edilmiş və bu göstəricinin digər parametrlərlə birgə təyininin ilkin diaqnostik marker kimi istifadəsinin informativliyi aşkar edilmişdir. Növbəti mərhələdə ayrı-ayrı qruplarda

CYR-61-in səviyyəsinin informativliyinin araşdırılması davam edəcəkdir.

Ümumilikdə SVX diaqnozlu qadınlarda aparılan analizlərin nəticələrinin statistik tədqiqi göstərdi ki, bu qadınlarda MMP-7, MMP-9, CYR-61 səviyyələri sağlam qadınlarla müqayisədə əhəmiyyətli dəyişikliklər nümayiş etdirir.

HER-2 ekspressiyası müsbət, mənfi və üçlü mənfi SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 səviyyəsinin müqayisəli tədqiqi

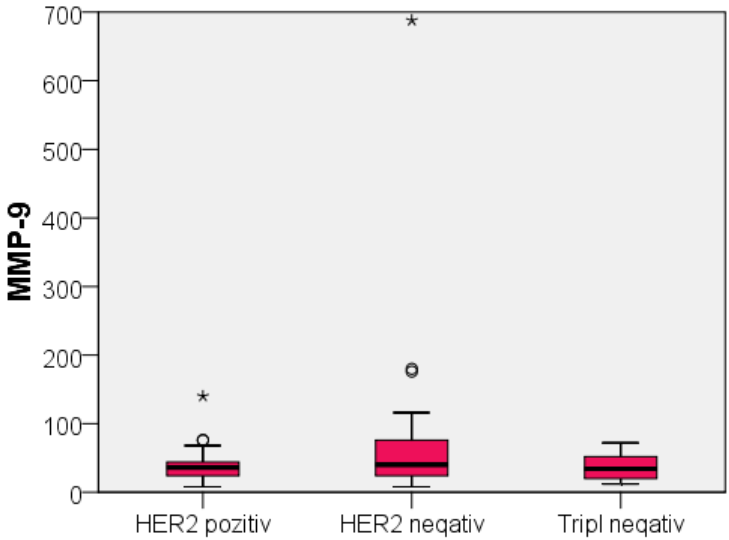
HER-2 ekspressiyasının artması şiş hüceyrələrinin sürətli böyüməsinə və bölünməsinə təsir göstərən faktorlardandır. Bu proseslərdə hüceyrəxarici matriks zülallarının iştirakını nəzərə alaraq SVX diaqnozlu qadınlarda HER-2 ekspressiyasına əsasən bölünmüş qruplarda MMP-7 və MMP-9 səviyyələrinin araşdırılması diaqnostik baxımdan əhəmiyyətli ola bilər.

HER-2 müsbət SVX diaqnozlu qadınların qanında MMP-7 və MMP-9 səviyyələrinin müqayisəli tədqiqinə əsasən orta göstəriciləri müvafiq olaraq 5,7±1,5 nq/ml və 37,5±4,4 nq/ml olmuşdur. Bu göstəricilər HER-2 mənfi qrupda müvafiq olaraq 3,0±0,9 nq/ml və 73,1±20,7 nq/ml, üçlü mənfi qrupda isə 5,7±3,4 nq/ml və 37,0±7,5 nq/ml hədlərində dəyişmişdir. Tədqiq olunan parametrlərin median göstəriciləri cədvəl 3 və şəkil 4-də verilmişdir.

Cədvəl 3

HER-2 müsbət, HER-2 mənfi və üçlü mənfi SVX diaqnozlu qadınlarda qan serumunda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 səviyyəsinin müqayisəli tədqiqi Me (25%; 75%)

Qruplar / Göstəricilər	HER2 müsbət n=33	HER2 mənfi n=33	Üçlü mənfi (ER, PR, HER-2), n=8
MMP-7, nq/ml	1,2 (0,6; 4,8)	1,2 (0,8; 2,4)	2,0 (1,1; 4,9)
MMP-9, nq/ml	36,0 (24,0; 44,0)	40,0 (24,0; 76,0)	34,0 (20,0; 52,0)
CYR-61, pq/ml	187 (133; 341)	245 (166; 320)	199 (111,5; 303)



Şəkil 4. HER-2 ekspressiyasına əsasən aparılmış qruplarda MMP-9 səviyyəsinin qanda müqayisəli analizi

HER-2 müsbət, HER-2 mənfi və üçlü mənfi SVX diaqnozlu qadınlarda qanda CYR-61 səviyyəsinin orta göstəricisi müvafiq olaraq 506,6±166,2 pq/ml, 277,5±31,3 pq/ml və 243,4±72,0 pq/ml hədlərində dəyişmişdir. Tədqiq olunan hər üç qrupda kontrol qrupla müqayisədə fərqin statistik etibarlılığı müşahidə olunmuşdur (p_U<0,001). Bu nəticələr CYR-61-in SVX-nin əlavə diaqnostik markeri kimi istifadə oluna biləcəyini və onun səviyyəsinin xüsusilə HER-2 müsbət alt tipdə daha yüksək olduğunu göstərir.

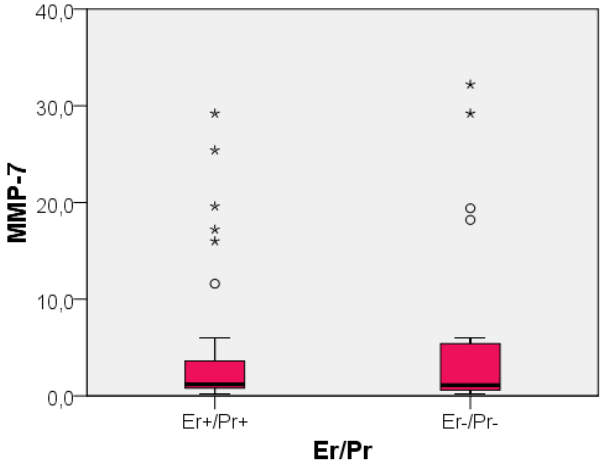
Hormon reseptorları mənfi və müsbət qadınlarda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 səviyyəsinin müqayisəli tədqiqi

Hormon reseptorları mənfi qadınlarda qan serumunda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülallarının təyini nəticələri göstərdi ki, onların səviyyəsi müvafiq olaraq 0,2-32,2 nq/ml, 8,0-76,0 nq/ml və 0-683,0 pq/ml hədlərində dəyişmişdir (Şəkil 5,6,7). Bu qrupda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülallarının qan serumu səviyyəsinin orta göstəricisi müvafiq olaraq 6,23±2,24 nq/ml, 33,6±4,2 nq/ml və 208,6±40,4 pq/ml

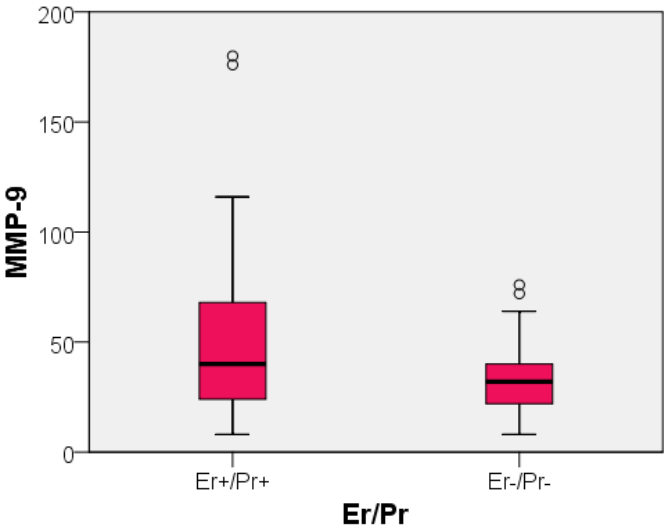
olmuşdur. Hormon reseptorları mənfi qrupda MMP-7 və CYR-61 zülallarının səviyyəsi kontrol qrupla müqayisədə müvafiq olaraq 2,0 dəfə ($p<0,001$) və 15,7 dəfə ($p<0,001$) yüksək, MMP-9-un qan serumu səviyyəsi isə 14,5 dəfə ($p<0,001$) aşağı olmuşdur.

Hormon reseptorları müsbət qadınlarda qan serumunda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülallarının səviyyəsi müvafiq olaraq 0,2-29,2 nq/ml, 8,0-688,0 nq/ml və 0-5575,0 pq/ml hüdudunda dəyişmişdir. Bu qrupda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülallarının qanda səviyyəsinin orta göstəricisi müvafiq olaraq 4,01±0,99 nq/ml, 63,6±15,0 nq/ml və 401,9±119,2 pq/ml olmuşdur. Hormon reseptorları müsbət qrupda MMP-7 və CYR-61 zülallarının səviyyəsi kontrol qrupla müqayisədə müvafiq olaraq 1,3 dəfə və 30,2 dəfə ($p<0,001$) yüksək, MMP-9-un səviyyəsi isə 7,7 dəfə ($p<0,001$) aşağı olmuşdur.

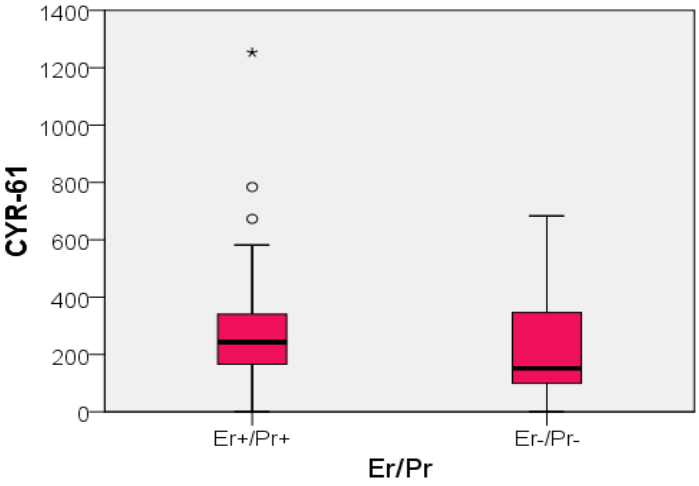
Verilənlərə əsasən hormon reseptorları müsbət qadınlarda MMP-7-nin median dəyəri 1,2 nq/ml olmuş, 0,8 nq/ml (Q1) və 3,6 nq/ml (Q3) olmuşdur. Bu qrupda MMP-9-un median dəyəri 40,0 nq/ml (24,0 nq/ml (Q1) və 68,0 nq/ml (Q3)). CYR-61-in median dəyəri isə 243,0 pq/ml (166, pq/ml (Q1) və 341,0 pq/ml (Q3)) olmuşdur.



Şəkil 5. Hormon reseptorları müsbət və mənfi SVX zamanı qanda MMP-7 səviyyəsinin müqayisəli analizi



Şəkil 6. Hormon reseptorları müsbət və mənfi SVX zamanı qanda MMP-9 səviyyəsinin müqayisəli analizi



Şəkil 7. Hormon reseptorları müsbət və mənfi SVX zamanı qanda CYR-61 səviyyəsi

Hormon reseptorları müsbət və mənfi qrupların MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülallarının arasında statistik etibarlı fərq aşkar edilməmişdir Tədqiq olunan zülalların qan serumu səviyyələrinin median və Q1, Q3 kvartili nəticələri aşağıdakı cədvəldə verilmişdir (Cədvəl 4).

Cədvəl 4

Hormon reseptorları mənfi və müsbət olan qadınlarda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 səviyyəsinin müqayisəsi Me (25%; 75%)

Qruplar / Göstəricilər	Hormon reseptoru mənfi olan SVX, n=20	Hormon reseptoru müsbət olan SVX, n=46
MMP-7, nq/ml	1.1 (0.6; 5.4)	1,2 (0,8; 3.6) p=0,294
MMP-9, nq/ml	32.0 (22.0; 40.0)	40.0 (24.0; 68.0) p=0,198
CYR-61, pq/ml	151.5 (99.0; 346.5)	243.0 (166.0; 341.0) p=0,296

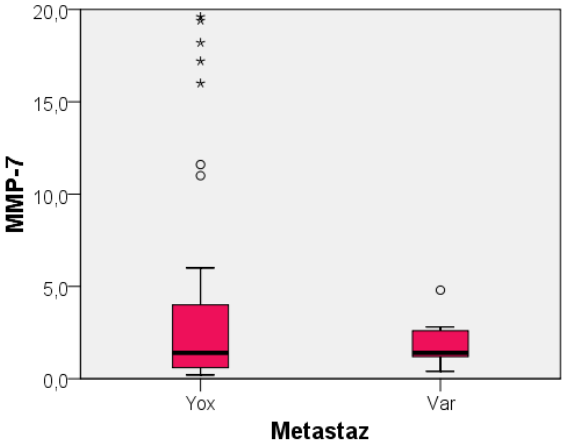
Qeyd: p-hormon reseptorları mənfi olan qrupla müqayisədə fərqin statistik dürüstlüyü;

Beləliklə, tədqiq olunan hormon reseptorlarına əsasən bölgü aparılmış qruplarda statistik əhəmiyyətli fərqin aşkar edilməməsi göstərir ki, bu parametrlər qanda ilkin diaqnostik marker kimi tətbiq edilə bilməz. Baxmayaraq ki, MMP-9 və CYR-61 SVX-da kontrol qrupla əhəmiyyətli fərq nümayiş etdirir, onların tətbiqi hormon reseptorları müsbət və ya mənfi olan xərçənglərdə bioptatda aparılan immunohistokimyəvi metodları əvəz edə bilməz.

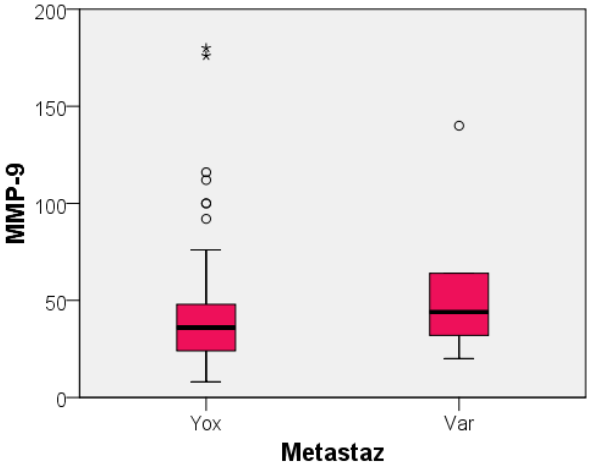
Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 səviyyəsinin müqayisəli tədqiqi

Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda qanda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 zülallarının təyini nəticələri göstərmişdir ki, onların səviyyəsi bu qrupda müvafiq olaraq 0,4-4,8 nq/ml, 20,0-688,0 nq/ml və 99,0-784,0 pq/ml hüdudunda dəyişmişdir. Bu qrupda MMP-7,

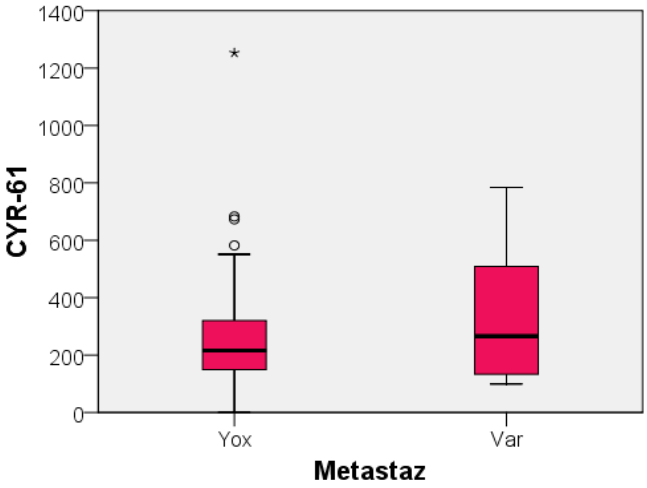
MMP-9 və CYR-61 zülallarının qan serumu səviyyəsinin orta göstəricisi müvafiq olaraq 1,91±0,45 nq/ml, 122,7±71,7 nq/ml və 332,1±79,4 pq/ml olmuşdur (Şəkil 8-10).



Şəkil 8 Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda qanda MMP-7 səviyyəsinin müqayisəli analizi



Şəkil 9. Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda qan serumunda MMP-9 səviyyəsinin müqayisəli analizi



Şəkil 10. Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda qanda CYR-61 səviyyəsinin müqayisəli analizi

Tədqiqatın nəticələrinə əsasən metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-7 səviyyəsinin median dəyəri 1,4 nq/ml (1,2; 2.6) olmuşdur.

Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-9 səviyyəsinin median dəyəri 44,0 nq/ml (32.0; 64.0)) olmuşdur. Metastatik SVX müşahidə olunan qrupda CYR-61 səviyyəsinin median dəyəri 266,0 pq/ml olmuş, 133,0 pq/ml (Q1) və 509,0 pq/ml (Q3) intervalında dəyişmişdir (Cədvəl 5) .

Cədvəl 5

Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-7, MMP-9 və CYR-61 səviyyəsinin müqayisəli tədqiqi Me (25%; 75%)

Qruplar / Göstəricilər	Qeyri-metastatik SVX (n=65)	Metastatik SVX, (n=9)
MMP-7, nq/ml	1.4 (0.6; 4.0)	1,4 (1,2; 2.6)
MMP-9, nq/ml	36.0 (24.0; 48.0)	44.0 (32.0; 64.0), p_t=0,006
CYR-61, pq/ml	216.0 (149.0; 320.0)	266.0 (133.0; 509.0)

Qeyd: p_t –t-Stüdent Bonferoni testinin nəticəsinə qeyri-metastatik SVX qrupla müqayisədə fərqin statistik etibarlılığı

Əldə olunmuş nəticələrin statistik təhlilinə əsasən, metastatik və qeyri-metastatik qruplar arasında yalnız MMP-9 səviyyəsində statistik etibarlı fərq aşkar edilmişdir [F(1;72)= 7,89; p=0,006]

Beləliklə, aparılmış statistik analizlərin nəticələri göstərdi ki, metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda qeyri-metastastatik qrupla müqayisədə CRZ, CA 15-3 və MMP-9 səviyyələri statistik əhəmiyyətli artır. Bu dəyişikliklər metastatik prosesin həm molekulyar-invaziv, həm də sistemli iltihab mexanizmləri ilə əlaqəli olduğunu göstərir.

MMP-9-un səviyyəsinin artması metastatik SVX zamanı hüceyrəxarici matriks komponentlərinin deqradasiyası, bazal membranın destruksiyası və şiş hüceyrələrinin damar invaziyası üçün əlverişli şəraitin formalaşması ilə izah oluna bilər.

Süd vəzi xərçəngi diaqnozlu qadınlarda tədqiq olunan göstəricilər arasında korrelyasiya əlaqələrinin araşdırılması, həssaslıq və spesifikliyin ROC əyriləri vasitəsilə təyini

Aparılan korrelyasiya analizi nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, SVX diaqnozlu qadınlarda ilk dəfə təyin olunan göstəricilər ilə digər biokimyəvi parametrlərin arasında korrelyativ asılılıq mövcuddur. Belə ki, tədqiqatın nəticələrinə əsasən MMP-7 ilə estradiol (ρ=0,217, p=0,041) arasında, MMP-9 ilə estradiol (ρ=0,329, p=0,002), progesteron (ρ=0,425, p<0,001) və CYR-61 (ρ=-0,314, p=0,003) arasında korrelyasiya asılılığı müşahidə edilir.

Nəticələr bunu deməyə əsas verir ki, MMP-7 ilə estradiol arasında müəyyən edilmiş zəif müsbət korrelyasiya şiş toxumasında hüceyrə ətrafı mikromühitdə estrogen reseptorlarının fəaliyyəti proteolitik aktivliyə təsir göstərə bilər. Məlumdur ki, estrogen reseptoru vasitəsilə siqnal ötürülməsi hüceyrə proliferasiyasını stimullaşdırmaqla yanaşı, matriks metalloproteinazaların gen ekspressiyasını da induksiya edə bilər. Bu baxımdan, estradiol səviyyəsinin dəyişməsi MMP-7 ekspressiyasını artıraraq şiş hüceyrəsinin invazivliyini gücləndirə bilər.

MMP-9 ilə estradiol arasında müəyyən edilmiş orta dərəcəli

müsbət korrelyasiya estrogenin MMP-9 səviyyəsinin tənzimində rol oynaya biləcəyini göstərir. Məlumdur ki, MMP-9 hüceyrə invaziyasında və angiogenezdə iştirak edən faktorlardan biridir. Estrogen siqnal sistemi MMP-9 geninin aktivləşməsini stimullaşdıra bilər, bu isə öz növbəsində bazal membranın və hüceyrəxarici matriks komponentlərinin deqradasiyasını gücləndirərək metastatik prosesləri sürətləndirə bilər.

MMP-9 ilə progesteron arasında müşahidə olunan müsbət korrelyasiya onu deməyə əsas verir ki, progesteron siqnal sistemi proliferativ və invaziv prosesləri modulyasiya edir.

Maraq doğuran əsas məqamlardan biri MMP-9 ilə CYR-61 arasında müəyyən edilən mənfi korrelyasiyadır. CYR-61 hüceyrə adgeziyası, proliferasiyası və şiş hüceyrələri ətrafında angiogenezdə iştirak edən hüceyrə matriksi zülalıdır. MMP-9-un metastatik xərçəngdə artması CYR-61 səviyyəsinin azalması, bu isə hüceyrəxarici matriksin destruksiyası və hüceyrəarası əlaqələrin pozulması fonunda kompensator mexanizmlərlə izah oluna bilər.

Ümumilikdə, əldə edilmiş korrelyasiya əlaqələri hormonal faktorlarla MMP-lər arasında funksional qarşılıqlı əlaqələrin mövcudluğunu göstərir.

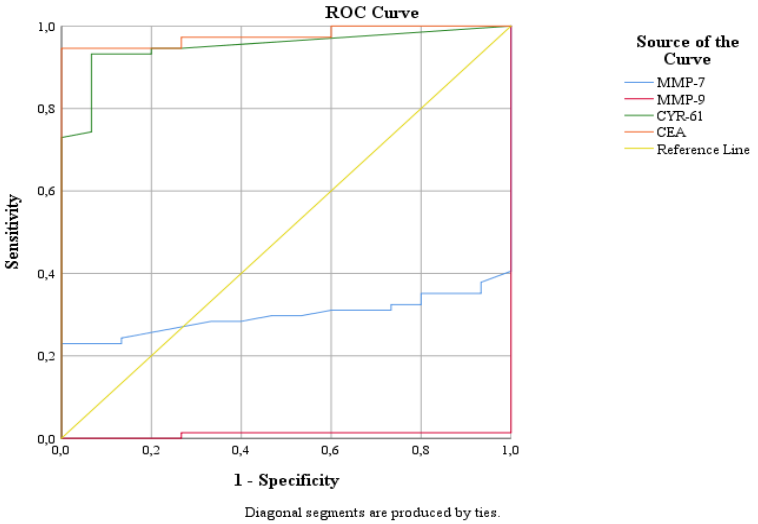
Tədqiq olunmuş göstəricilərin həssaslıq və spesifikliyini müəyyən etmək məqsədilə isə onların ROC (Receiver Operating Characteristic) əyriləri qurulmuşdur. ROC analizi araşdırılan parametrlərin diaqnostik əhəmiyyətini təcəssüm etdirir. ROC analizi nəticəsində əldə olunan əyrilərin ədədi qiyməti həmin əyrinin altında qalan hissənin sahəsi (AUC) ilə qiymətləndirilir. ROC əyrisində ordinat oxunda həssaslıq, absis oxunda isə spesifiklik qeyd olunur. Əyri altında qalan sahə 0,5-1,0 arasında dəyişirsə test diaqnostik əhəmiyyətli olaraq qiymətləndirilir. Nəticə 1,0-ə yaxın olarsa testin xəstə və sağlam fərdlər arasında ayırdetmə gücü yüksəkdir. Əgər bu test nəticəsində AUC statistik cəhətdən əhəmiyyətli olarsa ($p<0,05$), bu həmin göstəricinin xəstəliyin diaqnostikasında potensial istifadə imkanını göstərir.

ROC əyrisi əsasında müəyyən edilmişdir ki, biokimyəvi parametrlərdən CRZ-in əyri altında qalan sahəsi 0,967±0,018 təşkil edir, 95% etibarlılıq intervalının aşağı və yuxarı sərhədləri müvafiq

olaraq 0,932 və 1,000 hesablanır (p<0,001).

SVX diaqnozlu qadınlarda prolaktin nəticələrinin ROC əyrisi göstərdi ki, əyri altında qalan sahə 0,727±0,050 təşkil edir və 95% etibarlılıq intervalının aşağı və yuxarı sərhəddi müvafiq olaraq 0,629 və 0,826 hesablanır (Qrafik 3.6.2).

CEA-nın ROC əyrisinin sahəsi 0,977±0,014 təşkil etməsi onun yüksək diaqnostik əhəmiyyətinin olmasını göstərir (p<0,001). Standart xətanın aşağı olması nəticənin sabitliyini təsdiqləyir (Qrafik 1).



Test nəticələrinin dəyişikliyi	Əyri altında olan sahə	Standart xəta	P dürüstlük	95% etibarlılıq intervalı	
				Aşağı sərhəd	Yuxarı sərhəd
MMP-7	0,298	0,051	0,014	0,197	0,398
MMP-9	0,010	0,010	0,000	0,000	0,030
CYR-61	0,950	0,024	0,000	0,903	0,997
CEA	0,977	0,014	0,000	0,949	1,000

Qrafik 1. Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda MMP-7, MMP-9, CYR-61 və CEA göstəricilərinin həssaslıq və spesifikliyinin ROC analizi ilə qiymətləndirilməsi

Beləliklə, korrelyasiya analizinin və ROC analizinin nəticələrinə əsasən deyə bilərik ki, süd vəzi xərçəngi zamanı hormonlar, CRZ və onkomarkerlərlə yanaşı MMP-7, MMP-9 və CYR-61 səviyyəsinin öyrənilməsi əhəmiyyətlidir. SVX diaqnostikasında CYR-61 və MMP-9 yüksək spesifiklik və həssaslığa malik biomarkerlərdir.

HER-2 mənfi süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda *HER-2* gen mutasiyalarının araşdırılması

Tədqiqatın əsas vəzifələrindən biri HER-2 mənfi SVX diaqnozlu qadınlarda *HER-2* genində somatik mutasiyaların tədqiqi olmuşdur. Bu məqsədlə HER-2 mənfi 23 qadının süd vəzi toxumasından əldə olunmuş materiallar toplanmışdır. Parafin bloklara yerləşdirilmiş vəzi toxuması nümunələrində HER-2 gen mutasiyaları ARSN MOM-un molekulyar onkologiya laboratoriyasında tərəfimizdən analiz edilmişdir. Bu məqsədlə, mikrotom vasitəsilə FFPE bloklarından kəsiklər hazırlanmış və istehsalçı protokoluna uyğun olaraq deparafinləşmə prosesləri həyata keçirilmişdir.

Genom DNT-nin ayrılması üçün BioBasic Worldwide şirkətinə mənsub "One -4-all genomic DNA" dəsti istifadə olunmuşdur. DNT ekstraksiyası zamanı süd vəzi toxumasına xas fraqmentasiya xüsusiyyətləri nəzərə alınaraq inkubasiya mərhələləri optimallaşdırılmışdır. Ən azı 5 dəfə aparılan təmizləmə prosesindən sonra DNT-nin konsentrasiyası və təmizliyi spektrofotometrik üsulla qiymətləndirilmişdir. A260/A280 nisbəti 1,8-2,0 hüdudunda olan və konsentrasiyası 20 nq/mkl-dən az olmayan nümunələr amplifikasiya üçün yararlı hesab edilərək tədqiqata daxil edilmişdir.

HER-2 gen mutasiyalarının aşkarlanması "AmoyDX" şirkətinin "HER-2 Mutation Detection" dəsti vasitəsilə real-time PZR metodu ilə aparılmışdır. Tədqiqat mərhələli olaraq istehsalçının təlimatına uyğun olaraq həyata keçirilmişdir. Amplifikasiya prosesində spesifik flüoresan siqnalların qeydiyyatı yarimavtomat Rio-Rad Real-time PZR cihazında aparılmışdır. Tədqiqatda HER-2 geninin tirozin kinaza domenində yerləşən klinik əhəmiyyətli nöqtə mutasiyalarının identifikasiyası hədəflənmişdir.

Aparılmış molekulyar-genetik analizlərin nəticələrinə əsasən

HER-2 ekspressiyası mənfi olan 33 nəfər qadının toxuma nümunələrində *HER-2* genində mutasiya aşkar edilməmişdir. Müsbət və mənfi kontrol nümunələri gözlənilən nəticələri vermişdir. Bu da genetik presedurların texniki baxımdan düzgün icra olunduğunu təsdiqləyir.

Beləliklə, tədqiq olunan qrupda HER-2 gen mutasiyalarının araşdırılması nəticələrinə əsasən mutasiya tezliyi 0% qiymətləndirilmişdir. Bu isə onu deməyə əsas verir ki, SVX diaqnozlu qadınlarda HER-2 ekspressiyası mənfi olan xərçəng tiplərində HER-2 mutasiyalarına nadir hallarda rast gəlinir. Əgər nəzərə alsaq ki, əldə olunan nəticələr 33 xəstəyə məxsusdur, bu onu deməyə əsas verir ki, məhdud nümunə həcmi HER-2 mutasiyalarının aşkarlanma ehtimalını azaldır və bu baxımdan nəticələrin daha geniş populyasiyalarda aparılması ehtiyacını artırır.

NƏTİCƏLƏR

1. SVX diaqnozlu qadınlarda CEA ($p<0,001$), CA 15-3 ($p=0,001$), Ca^{2+} ($p<0,001$), D vitamini ($p<0,001$), CRZ ($p=0,018$) səviyyəsi sağlam qadınlarla müqayisədə əhəmiyyətli dəyişiklik nümayiş etdirir, SVX zamanı qan serumunda prolaktin ($p=0,018$), estradiol ($p<0,001$) və progesteron ($p=0,001$) hormonlarının səviyyəsi sağlam qadınlarla müqayisədə əhəmiyyətli dəyişir, TSH hormonu səviyyəsində sağlam qadınlarla müqayisədə statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilmir.

2. SVX diaqnozu olan qadınlarda kontrol qrupla müqayisədə CYR-61 səviyyəsində artma, MMP-9-un səviyyəsində isə azalma ($p<0,001$) müşahidə olunur, HER-2 müsbət, HER-2 mənfi və üçlü mənfi qruplarda (HER-2, ER, PR mənfi) kontrol qrupla müqayisədə qan serumu matriks metalloproteinazalarının nümayəndələrinin (MMP-7, MMP-9) və CYR-61-in konsentrasiyası statistik əhəmiyyətli fərqlənmir.

3. Süd vəzi xərçəngində hormon reseptorları müsbət (ER+/PR+) və mənfi (ER-/PR-) olan qadınlarda qan serumunda MMP-7, MMP-9 və CYR-61-in səviyyəsi qruplararası fərqlənmir, tədqiq olunan parametrlərdən yalnız estradiol səviyyəsində qruplararası fərq aşkar olunur.

4. Metastatik SVX diaqnozlu qadınlarda qeyri-metastatik ilə müqayisədə CRZ, MMP-9 və CA 15-3 göstəriciləri statistik əhəmiyyətli

artır. Dispersiya analizinin nəticələrinə görə, metastatik SVX qrupunda MMP-9 səviyyəsi qeyri-metastatik qrupla müqayisədə statistik etibarlı dərəcədə yüksək olmuşdur [F(1; 72)=7,89; p=0,006]. Bu, MMP-9-un hüceyrəxarici matriksin deqradasiyasında və şiş hüceyrələrinin invaziyasında iştirakı ilə izah oluna bilər.

5. SVX diaqnozlu qadınlarda MMP-7 ilə estradiol (ρ =0,217, p=0,041) arasında, MMP-9 ilə estradiol (ρ =0,329, p=0,002), progesteron (ρ=0,425, p<0,001) və CYR-61 (ρ=-0,314, p=0,003) arasında korrelyasiya asılılığı müşahidə edilir. Eyni zamanda CEA ilə D vitamini (ρ=-0,462, p<0,001), estradiol (ρ =-0,365, p<0,001), progesteron (ρ =-0,440, p<0,001), MMP-7 (ρ =-0,257, p=0,015), MMP-9 (ρ =-0,472, p<0,001) arasında mənfi korrelyasiya, CRZ (ρ=0,285, p=0,007), CYR-61 (ρ=0,307, p=0,003) və CA 15-3 (ρ=0,521, p<0,001) arasında isə müsbət korrelyasiya əlaqələri mövcuddur. Bənzər korrelyasiya əlaqələri CA 15-3 ilə də aşkar edilir.

6. ROC analizinə əsasən SVX diaqnozlu qadınlarda CEA, MMP-9 və CYR-61 biomarkerlərinin həssaslıq və spesifikliyi yüksək qiymətləndirilmişdir.

7. Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda HER-2 geninin 18 və 20-ci ekzonlarında yerləşən A775_G776insYVMA, M774_A775insAYVM, G776>VC, G776R, G776C, P780_Y78insGSP, V777L mutasiyalarına HER-2 ekspressiyası mənfi xərçəng tiplərində nadir hallarda rast gəlinir.

PRAKTİK TÖVSİYƏLƏR

1. Metastatik süd vəzi xərçənginin diaqnostikasında MMP-9-un yüksək informativliyə və diaqnostik dəyərə malik olması nəzərə alınaraq onun xəstəliyin erkən aşkarlanmasında təyini məsləhət görülür.

2. Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda xəstəliyin patoloji aspektlərinin qiymətləndirilməsi məqsədilə CYR-61-in qatılığının təyininin digər parametrlərlə birlikdə təyini ilkin diaqnostikada tövsiyə edilir.

3. CYR-61 və MMP-9 kimi biomarkerlər xərçəngin inkişafını izləmək üçün böyük potensiala malik olan göstəricilərdir. Bu biomarkerlərin klinik praktikada istifadəsi xəstəliyin izlənməsində daha dəqiq nəticələr əldə etməyə kömək edə bilər. Xüsusilə, bu

biomarkerlərin qan analizləri vasitəsilə müntəzəm olaraq qiymətləndirilməsi, daha az invaziv üsullarla diaqnostikanın və müalicənin təqibini təmin edə bilər.

DİSSERTASİYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP EDİLMİŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI:

1. Kərimova L.Ə., Əzizova G.İ., Şahverdiyeva İ.C. Süd vəzisi xərçəngi olan qadınların qanında matriksmetallo-proteinazaların bəzi nümayəndələrinin və CYR-61-in səviyyəsi // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Təbib nəşriyyatı, Bakı, Azərbaycan, 2024, №3, p. 37-40,
2. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. Markers used in the pathogenesis and diagnosis of breast cancer // Azerbaijan Journal of Physiology, 2024, Vol. 39, №2, p. 47-59
3. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. New diagnostic serum biomarkers and hormone levels in women with breast cancer// Baku State University of Life Sciences & Biology, Baku, Azerbaijan, 2024, Vol. 1, №4, p. 33-37,
4. Kərimova L.Ə. Süd vəzi xərçəngi olan qadınlarda biokimyəvi göstəricilərin dəyişiklikləri // Sağlamlıq Jurnalı, Bakı, Azərbaycan, 2025, Cild 32, №1, p. 63-68,
5. Kərimova L.Ə., Əzizova G.İ., Şahverdiyeva İ.C. Süd vəzisi xərçəngi olan qadınlarda HER-2 gen mutasiyaları və bəzi biokimyəvi göstəricilərin dəyişiklikləri // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Təbib nəşriyyatı, Bakı, Azərbaycan, 2025, №3, p. 26-30
6. Karimova L.A., Azizova G.I., Melikova L.A., Shahverdiyeva I.J. Circulating MMP-9 and CYR61 Levels in HER2-Positive and Negative Breast Cancer Subtypes // The European Society of Medicine, Medical Research Archives, 2025, Vol. 13, Issue 8, online
7. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. HER2 gene mutations and matrix biomarkers in breast cancer // Clinical Biochemistry, Elsevier, 2025, Vol. 140, p. 111007,
8. Каримова Л.А., Азизова Г.И., Шахвердиева И.Дж. Исследование мутаций гена HER-2 изменений

биохимических показателей при HER-2-негативном раке молочной железы // Биомедицина, Bakı, Azərbaycan, 2025, Том 23, №2, с. 18-23.
9. Kərimova L.Ə. Süd vəzi xərçəngi diaqnostikasında yeni markerlər // "Biologiyanın aktual problemləri davamlı inkişaf kontekstində" mövzusunda respublika elmi konfransının materialları, Bakı, Azərbaycan, 2023, s. 168-170.
10. Kərimova L.Ə., Əzizova G.İ., Məlikova L.A., Şahverdiyeva İ.C. Süd vəzi xərçəngi diaqnozu qoyulmuş xəstələrdə HER2 geninin ekspressiyasının digər göstəricilər ilə müqayisəsi // Heydər Əliyev və müasir biologiya elminin inkişafı: nailiyyətlər və çağırışlar, beynəlxalq konfrans, Bakı, Azərbaycan, 2023, s. 270.
11. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. The role of Cysteine Rich Angiogenic Inducer-61 in Breast Cancer // II Beynəlxalq Bakı Süd Vəzi Xərçəngi Konqresi, Bakı, Azərbaycan, 2023, p. 20-21
12. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. Serum levels of matrix metalloproteinases and CYR-61 in women with breast cancer in Azerbaijan // 2nd International Conference Conservation of Eurasian Biodiversity, ICEB 2024, Izmir, Turkey, 2-4 September 2024, p. 431-433
13. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. New diagnostic serum biomarkers and hormone levels in women with breast cancer // 12th International Scientific Conference Achievements and challenges in Biology, ACB-2024, Baku, Azerbaijan, p. 286-290,
14. Kərimova L.Ə., Əzizova G.İ., Şahverdiyeva İ.C. Süd vəzi xərçəngində matriks metalloproteinaza-2-nin ekspressiyasının tədqiqi // Müasir təbiət və iqtisad elmlərinin aktual problemləri, beynəlxalq elmi konfrans, Gəncə, Azərbaycan, 2024, s. 168-170
15. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. Serum levels of Cyr-61 and MMP-9 in women with Breast Cancer // KBUD Kongre & LAB EXPO 2024, Antalya, Turkey, p. 171-172
16. Karimova L.A., Azizova G.I. New diagnostic serum markers in women with breast cancer // III International Breast Cancer Congress, Baku, Azerbaijan, 2024, p. 8-9,

17. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. Investigation of serum Matrix Metalloproteinase-9 level as a marker of breast cancer // 2nd International Azerbaijan Laboratory Medicine Congress & LAB EXPO and ANKEM Symposium, Azerbaijan Journal of Laboratory Medicine, Baku, Azerbaijan, p. 120,
18. Karimova L.A., Azizova G.I., Malikova L.A. HER2 gene mutations in HER-2 negative Breast Cancer // The 3rd International Azerbaijan Laboratory Medicine Congress, Azerbaijan Journal of Laboratory Medicine, Baku, Azerbaijan, 2025, p. 244,
19. Karimova L.A., Azizova G.I., Malikova L.A., Shahverdiyeva I.J. Investigation of HER2 gene mutations in HER-2 negative breast cancer // 9th Cancer World Congress, Prague, Czech Republic, 2025.
20. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. Matrix metalloproteinases and HER2 gene mutations in breast cancer // Annals of Oncology, Abstract Book of the ESMO Asia Congress, 2025, Singapore, Vol. 36, Issue S4, p. 1773-74,
21. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. Serum levels of matrix proteins and cysteine-rich angiogenic inducer 61 in breast cancer // Immuno-Oncology and Technology, Abstract Book of the ESMO Immuno-Oncology Congress, London, United Kingdom, 2025, Vol. 28, Issue S4, p. 101117,
22. Kərimova L.Ə., Əzizova G.İ., Şahverdiyeva İ.C. Metastatik süd vəzi xərçəngində HER-2 gen mutasiyaları və biokimyəvi markerlərin tədqiqi // Doktorantların və Gənc Tədqiqatçıların XXVIII Respublika Elmi Konfransı (NASCO XXVIII) Konfrans Materialları, 2025, s.807-811
23. Karimova L.A., Azizova G.I., Shahverdiyeva I.J. The serum level of matrix biomarkers in breast cancer // ESMO Open, ESMO Breast Cancer Annual Congress 2026, 6-8 May, Berlin, Germany, vol. 11, issue S4, p.57

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

ALT – alaninaminotransferaza
ANOVA – dispersiya analizi
AST – aspartataminotransferaza
AUC – ROC əyrisi altında qalan sahə
CA 15-3 – karbohidrat antigeni 15-3
CEA – karsinoembrional antigen
CRZ – C-reaktiv zülal
CYR-61 – sisteinlə zəngin angiogen induktor-61
DNT – dezoksiribonuklein turşusu
ELİSA – immunoferment analiz
ER – estrogen reseptoru
HER-2 – insanın epidermal böyümə faktoru reseptoru-2
İL – interleykin
Me – median
MMP – matriks metalloproteinaza
PR – progesteron reseptoru
PZR – polimeraza zəncirvari reaksiyası
ROC – qəbuledicinin işçi xarakteristikası (Receiver Operating Characteristic)
STAT – siqnal ötürücüləri və transkripsiyanın aktivatorları
SVX – süd vəzi xərçəngi
TK – təbii killer hüceyrələr
TMB – tetrametilbenzidin
TNF-α – şiş nekrozu amili-α
TSH – tiroid stimullaşdırıcı hormon
ÜST – Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı

Dissertasiyanın müdafiəsi 18 dekabr 2026-ci il tarixində saat 11:00 Bakı Dövlət Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.31 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1148, Bakı şəh., Z.Xəlilov küç. 33, 2 saylı tədris binası.

Dissertasiya ilə Bakı Dövlət Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Avtoreferatın elektron versiyası Bakı Dövlət Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (http://bsu.edu.az).

Avtoreferat 17 noyabr 2026-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 16.11.2026

Kağızın formatı: A5

Həcm: 38176

Tiraj: 100