

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**XRONİK MİELOLEYKOZ ZAMANI TARGET
TERAPİYANIN MONİTORİNQİNDƏ VƏ PROQNOZUNDA
SİTOGENETİK VƏ MOLEKULYAR-GENETİK
MÜAYİNƏLƏRİN ROLU**

İxtisas: 2409.01 Genetika

Elm sahəsi: Biologiya

İddiaçı: **Aypara Baxşeyiş qızı Həsənova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2025

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Çingiz Daşdəmir oğlu Əsədov

Elmi məsləhətçi: Professor, Dr.
Mustafa Cengiz Yakıcıer

Rəsmi opponətlər: biologiya elmləri doktoru, professor
Məcnun Şıxbaba oğlu Babayev

biologiya elmləri doktoru, dosent
Günay Hafiz qızı Əkbərova-Ben-Tzvi

biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Vidadi Heydər oğlu Xəlilov

Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Elm və Təhsil Nazirliyinin Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.37 Dissertasiya Şurası.

Dissertasiya şurasının sədri: 
biologiya elmləri doktoru, dosent
Mehraq Əli oğlu Abbasov

Dissertasiya şurasının elmi katibi: 
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru
Səidə Qasım qızı Həsənova

Elmi seminarın sədri: 
biologiya elmləri doktoru, dosent
Hamlet Bəykişi oğlu Sadıqov

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Xroniki mieloleykoz (XML) - BCR/ABL1 füzyon (fusion) geni tərəfindən yaranan, sümük iliyində toplanaraq normal qan hüceyrələrinin yaranmasına mane olan, yetkinləşməmiş qranulositlərin yüksək sintezi ilə xarakterizə olunan hematoloji bədxassəli qan xərçəngidir. Statistik göstəricilərə əsasən, XML böyükklərdə rast gəlinən bütün leykoz hallarının təxminən 15-20%-ni təşkil edir.¹

Xəstəliyin klinik gedişi adətən xroniki (XF), akselerasiya (AF) və blast krizi (BK) olmaqla üç fazada müşahidə olunur. Əksər hallarda XML xroniki fazada aşkarlanır və bu mərhələ 3-6 il davam edə bilər. Müalicə olunmadıqda xəstəlik daha ağır mərhələlərə - akselerasiya və blast krizinə keçə bilər.² XML, spesifik xromosom dəyişikliyi ilə müşayiət olunan və bu dəyişiklik əsasında şiş hüceyrələrinin identifikasiyasına imkan verən ilk onkoloji xəstəlik kimi tarixə düşmüşdür.

1961-ci ildə P.S. Nowell və D.A. Hungerford tərəfindən 22-ci xromosomda müşahidə edilən qısalmış və qeyri-adi quruluşlu xromosom sonradan kəşf edildiyi şəhərin adından Filadelfiya xromosomu (Ph xromosomu) adlandırılmışdır.

1973-cü ildə sitogenetik analizlərdə differensial boyama texnikasının tətbiqi ilə J. Rowley sübut etmişdir ki, Ph xromosomu 9-cu və 22-ci xromosomlar arasında baş verən resiprok translokasiya nəticəsində formalaşır.³⁻⁴ XX əsrin sonlarına doğru XML-in molekulyar patogenezi mexanizmləri aydınlaşdırılmış və bu, xəstəliyə qarşı patogenetik yönümlü müalicə üsullarının inkişafına

¹ Soverini, S., De Benedittis, C., Mancini, M., & Martinelli, G. Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. *Oncologist*. 2016. – p. 626–633.

² Mughal TI, Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: STI 571 magnifies the therapeutic dilemma. *Eur J Cancer* 2001. – p. 561–568.

³ Nowell P.C., Hungerford D.A. A minute chromosome in human chronic granulocytes leukaemia // *Science*. 1960. – p. 1497–1501.

⁴ Rowley J.D. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. - 1973. – p. 290–293.

zəmin yaratmışdır. BCR/ABL1 hibrid proteininin tirozin kinaz aktivliyinin öyrənilməsi nəticəsində bu onkogenin selektiv inhibitoru olan Imatinib Mesilat (IM) hazırlanmış və XML-in müalicəsində inqilabi dönüş nöqtəsi olmuşdur.⁵

IM - BCR/ABL1 geninə qarşı spesifik təsir göstərən, həmçinin c-kit tirozin kinazaları, kök hüceyrə faktorları və trombosit mənşəli böyümə faktoru reseptorunu ekspressiya edən hüceyrələrin ekspansiyasının qarşısını almaq üçün xüsusi olaraq hazırlanmış ilk target TKI preparatıdır.⁶

IM hazırda XML-in müalicəsində “qızıl standart” hesab olunsada, bəzi pasiyentlərdə preparata qarşı rezistentlik inkişaf edir ki, bu da ciddi terapeutik problem yaradır. Mövcud araşdırmalara əsasən, XML-li pasiyentlərin təxminən 25%-dən çoxu həyatlarının müəyyən mərhələsində IM-ə qarşı ən azı bir dəfə rezistentlik göstərə bilər.⁷

Rezistentlik müxtəlif mexanizmlərlə əlaqələndirilir, lakin ən geniş tədqiq edilmiş səbəb BCR/ABL1 kinaz domenində (KD) baş verən nöqtəvi mutasiyalardır. Bu mutasiyalar dərmanın hədəf sahəyə bağlanmasını əngəlləyir və müalicənin effektivliyini azaldır.

Ph xromosomun ilə yanaşı əlavə xromosom aberrasiyaları (ƏXA) və müxtəlif gen mutasiyaları olan pasiyentlərdə IM-ə verilən cavabın nəticələri əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olur. Bu kontekstdə sitoxrom P450 (CYP) ailəsinə aid genlərin polimorfizmləri də xüsusilə qeyd olunmalıdır.⁸

Fərqli mutasiyalar müxtəlif TKİ-lərə fərqli səviyyələrdə həssaslıq nümayiş etdirir. Mutasiyaların aşkarlanması TKİ seçiminə kömək edə və aşkar edilmiş mutasiya əsasında müxtəlif TKİ-lərə keçə bilən XML pasiyentlərinin proqnozuna təsir göstərə bilər.

⁵ Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008. – p. 4808–4817.

⁶ Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2020. – p. 691–709.

⁷ Yaghmaie M, Yeung CC. Molecular mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019. – p. 395–404.

⁸ Verma D, Kantarjian H, Shan J. et al.: Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2010. – p. 2673–2681.

Xüsusilə T315I mutasiyası zamanı təsirli olan Ponatinib kimi yeni nəsil TKİ-lərin seçilməsinə və sümük iliği kimi vacib qərarların verilməsinə imkan verəcəkdir.

Mutasiya təhlilinin nəticələri ELN (European Leukemia Net) və NCCN (National Comprehensive Cancer Network) tövsiyələrinə əsasən sonrakı terapiyanın seçiminə rəhbərlik edə bilər. Hazırda TKİ-lərin yeni nəslə Nilotinib (Tasigna®), Dasatinib (Sprycel®), Bosutinib (Bosulif™), Ponatinib (Iclusig™) və Omasetaksin (Synribo™) artıq əldə ediləndir və IM terapiyasına cavab verməyən pasiyentlərdə uğurla tətbiq olunmaqdadır.⁹

Məhz bu səbəbdən yerli populyasiya üçün xarakterik mutasiyaların öyrənilməsi BCR/ABL1 translokasiyası ilə yanaşı ƏXA-ların, gen mutasiyalarının, ABL1 KD mutasiyalarının, sitoxrom P450 geni polimorfizmlərinin və IM müalicəsinə verilən cavab səviyyələrinin müəyyən edilməsi, xəstəliyin diaqnostikası, monitorinqi və proqnozu baxımından xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

Ölkəmizdə “2017-2021-ci illər üçün qanın bədxassəli xəstəlikləri ilə mübarizə üzrə Tədbirlər Proqramı”nın qəbul edilməsi, Azərbaycanda ilk dəfə olaraq XML pasiyentlərdə belə genişmiqyaslı tədqiqat aparılmasına şərait yaratmış və bu sahədə elmi-tədqiqat işlərinin inkişafına mühüm töhfə vermişdir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatın obyektı, Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun klinik şöbələrində müalicə olunan 699 nəfər XML pasiyent olmuşdur. Tədqiqat kontrol və əsas tədqiqat qruplarından ibarət olmuşdur. Bu 699 tədqiqat iştirakçısı öz növbəsində 5 qrupa stratifikasiya olunmuşdur: ilkin diaqnoz və IM müalicəsinə verilən cavabı müəyyən etmək üçün 1-ci tədqiqat qrupu (n=242) (1187 müayinə, polimeraz zəncirvari reaksiya-PZR), ƏXA-ları müəyyən etmək üçün 2-ci tədqiqat qrupu (n=163) (163 müayinə, standart sitogenetika-SS), gen mutasiyalarını müəyyən etmək üçün 3-cü tədqiqat qrupu (n=141), (564 müayinə, Fluorescence *in situ*

⁹ Aypara Hasanova, Chingiz Asadov, Nigar Karimova, et al. Spectrum of BCR-ABL mutations in Azerbaijanian imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. Pathology & Oncology Research. 2023. – p. 1–11.

Hybridization-FISH), ABL1 kinaz domeni mutasiyalarını müəyyən etmək üçün 4-cü tədqiqat qrupu (n=163) (564, pirosekvensləşdirmə-Pyrosequencing), sitoxrom 450 geninin CYP3A4*18 və CYP3A5*3 polimorfizmlərini müəyyən etmək üçün 5-ci tədqiqat qrupu (n=153) (459 müayinə, Restriction Fragment Length Polymorphism-RFLP). Tədqiqat müddətində ümumilikdə 3025 müayinə aparılmışdır. Tədqiqat kohortlarında sitogenetika və molekulyar-genetik üsullarla müxtəlif mutasiyalar müəyyən edilmiş və bu mutasiyaların XML pasiyentlərin diaqnozunda, IM-ə verilən cavab səviyyələrinin müəyyən edilməsində, monitorinqində və proqnozundakı rolu öyrənilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi. Azərbaycanlı XML pasiyentlərdə IM terapiyasına verilən cavab səviyyələrinin müəyyən edilməsi, yerli XML pasiyent populyasiyasında ən çox rast gəlinən mutasiyaların aşkar edilməsi, bu mutasiyaların XML-in patogenezinə, xəstəliyin proqressivləşməsində və IM-ə qarşı yaranan birincili və ikincili rezistentlikdəki rolunu eyni zamanda, proqnozun təyin olunaraq vaxtında və düzgün müalicə taktikasının seçilməsidir.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Azərbaycanlı XML pasiyent kohortunda IM müalicəsinə verilən cavab səviyyələrinin müəyyən edilməsi;

2. XML pasiyentlərdə ən çox rast gəlinən ƏXA-nın tədqiq edilməsi və ƏXA-nın ümumi sağqalma (ÜSQ) müddətinə təsirinin qiymətləndirilməsi;

3. Yerli XML pasiyentlərdə P53, RB1 və ASS1 genlərinin delesiyləri, 8-ci xromosomun hiperdiploidiyası və BCR/ABL1 geninin füzyon sayının müəyyən edilməsi və xəstəliyin proqressivləşməsindəki rolunun öyrənilməsi;

4. XML pasiyent kohortunda ABL1 KD mutasiyalarının skriningi, aşkar edilən mutasiyaların xəstəliyin proqressivləşməsində, ÜSQ müddətində və IM terapiyasına qarşı rezistentliyin yaranamasındakı rolunun və mümkün mexanizmlərinin təhlili;

5. XML pasiyentlərdə sitoxrom P450 polimorfizmlərinin tədqiqi və bu polimorfizmlərin XML-in inkişaf riski ilə yanaşı, IM terapiyasına qarşı rezistentliyin yaranmasına təsirinin

araşdırılması;

6. Sadalanan mutasiyaların XML pasiyentlərdə birincili və ikincili rezistentliyin yaranmasında, xəstəliyin proqressivləşməsində və proqnozundakı rolunun öyrənilməsi.

Tədqiqatın metodları. Nəticələrin əldə edilməsi üçün standart sitogenetik, molekulyar-sitogenetik, molekulyar-genetik üsullar olan real-zamanlı polimeraz zəncirvari reaksiya, pirosekvenləşdirmə, restriksiya olunmuş fraqment uzunluğu polimorfizmi metodlarından istifadə olunmuşdur.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar.

1. Yerli XML pasiyent populyasiyasında ilk dəfə sitogenetik, FISH və molekulyar-genetik üsulların (PZR, pirosekvenləşdirmə, RFLP) müqayisəli təhlili aparılmış, bu metodların xəstəliyin diaqnostikasında, monitorinqində və proqnozlaşdırılmasında əhəmiyyəti müəyyən edilmişdir.

2. Azərbaycanlı XML pasiyentlərdən ibarət kohortda ilk dəfə IM müalicəsinə verilən cavab səviyyələri qiymətləndirilmiş, major molekulyar cavabın (MMC) nisbətən aşağı olması müşahidə olunmuş və bu göstəricinin mümkün səbəbləri araşdırılaraq elmi əsaslandırılmışdır.

3. İlk dəfə azərbaycanlı XML pasiyentlərdə ən çox rast gəlinən ƏXA-lar tədqiq olunmuş, onların IM-ə qarşı yaranan rezistentlik və xəstəliyin proqressivləşməsindəki rolu müəyyənləşdirilmişdir.

4. Yerli pasiyentlər arasında ilk dəfə P53, RB1 və ASS1 genlərinin delesiyları, 8-ci xromosomun hiperdiploidiyası, həmçinin BCR/ABL1 genindəki füzyonların sayı qiymətləndirilmiş və bu genetik dəyişikliklərin XML-in proqressiyası və IM-ə qarşı rezistentliyin inkişafı ilə əlaqəsi təhlil edilmişdir.

5. Azərbaycanlı XML pasiyent kohortunda ilk dəfə ABL1 KD mutasiyalarının skrininqi aparılmış, ən çox rast gəlinən mutasiyalar aşkar edilmiş və bu mutasiyaların birincili və ikincili rezistentliyin, xəstəliyin proqressivləşməsinin və proqnozun formalaşmasındakı əhəmiyyəti müəyyən edilmişdir.

6. XML pasiyent populyasiyasında ilk dəfə sitoxrom P450 gen polimorfizmləri ilə XML-in inkişaf riski və IM müalicəsinə cavab

səviyyəsi arasında statistik assosiasiya müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. İlk dəfə olaraq azərbaycanlı XML pasiyentlərdə genom, xromosom, gen, tək nukleotid və restriksiya olunmuş fraqment uzunluğu polimorfizmi səviyyəsində baş verən mutasiyalar və polimorfizmlər kompleks şəkildə tədqiq edilmişdir. Azərbaycanlı XML pasiyent kohortunda ilk dəfə sitogenetik, FISH, PZR, pirosekvenləşdirmə və RFLP metodları tətbiq edilərək ƏXA-lar, gen mutasiyaları, ABL1 KD mutasiyaları, Sitoxrom P450 geninin CYP3A4*18 və CYP3A5*3 polimorfizmlərinin spektri və onların IM-ə verilən cavab səviyyələri, dərmana qarşı yaranan rezistentlikdə, xəstəliyin proqressivləşməsində və proqnozunda oynadığı rol, eləcə də rastgəlmə tezlikləri müəyyən edilmişdir. Bundan əlavə, müxtəlif vaxt intervalarında pasiyentlərin IM-ə verdiyi cavab səviyyələri ayrıca tədqiq edilmişdir. Eyni zamanda, XML pasiyent populyasiyasında diaqnozun qoyulmasında, target terapiyası zamanı birincili və ikincili rezistentliyin təyin edilməsində, terapiyanın monitorinqinin aparılmasında və xəstəliyin gedişinin proqnozlaşdırılmasında sitogenetik, molekulyar-sitogenetik və molekulyar-genetik müayinələrin əhəmiyyətinin kompleks qiymətləndirilməsi aparılmışdır.

Buna görə tədqiqat işi orijinaldır.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti. Tədqiqat nəticəsində azərbaycanlı XML pasiyent kohortunda BCR/ABL1 translokasiyası ilə yanaşı ƏXA-ların, gen mutasiyalarının, ABL1 KD mutasiyalarının, sitoxrom 450 geni polimorfizmlərinin və IM müalicəsinə verilən cavab səviyyələrinin müəyyən edilmişdir. Bu göstəricilər xəstəliyin gedişatının proqnozlaşdırılmasına, daha təsirli yeni nəsil TKI-lərin seçilməsinə və ya sümük iliği transplantasiyası kimi vacib qərarların verilməsinə imkan yaratmışdır. Alınan nəticələrə əsaslanaraq, hər bir pasiyent üçün proqnoz müəyyən edilmiş və buna uyğun müalicə və monitorinq alqoritmi hazırlanmışdır. Bu alqoritmin tətbiqi vaxtında və düzgün müalicə taktikasının seçilməsinə, müalicənin effektivliyinin artmasına, ÜSQ-nin uzanmasına və pasiyentlərin sağlmasına səbəb olmuşdur.

Tədqiqatın tibb elminin problem planı ilə əlaqəsi. Dissertasiya işinin mövzusu Elmi Tədqiqat Hematologiya və

Transfuziologiya İnstitutunun elmi-tədqiqat işlərinin tematik planının bir hissəsi olmuşdur.

Dissertasiya işinin aprobasiyası və tətbiqi. Dissertasiya işinin əsas müddəaları aşağıdakı elmi konfrans və tədbirlərdə məruzə edilmişdir:

- “Hematologiyanın Aktual Problemləri”, Bakı, Azərbaycan, 2024
- “The 2nd Annual Meeting of the International Academy for the Clinical Hematology (IACH)”, Paris, France, 2019
- “24 Congress of the European Hematology Association”, Amsterdam, The Netherlands, 2019
- “Xth Eurasian Hematology Oncology Congress”, Istanbul, Turkey, 2019
- “Hematologiyanın Aktual Problemləri”, Bakı, Azərbaycan, 2019
- “IXth International Eurasian Hematology Oncology Congress”, Istanbul, Turkey, 2018.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Tədqiqat Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzində (*eo nom.* Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu) həyata keçirilmişdir.

Dissertasiya işinin əsas nəticələrinin dərc olunması.

Tədqiqat nəticələrinə dair ümumilikdə 25 nəşr - 15 elmi məqalə, 7 tezis və 3 metodik vəsait dərc olunmuşdur. Onlardan 5-i həmmüəllifsiz, 4-ü isə iddiaçı olaraq birinci müəllif kimi nəşr edilmişdir. Nəşrlərin 4-ü beynəlxalq jurnallarda, 6-sı Scopus indeksli nüfuzlu İmpakt Faktorlu jurnallarda, 15-i isə yerli jurnallarda çap olunmuşdur.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya 188 A4 formatlı səhifədə yığılmış (217369 işarə), giriş (8 səh., 13903 işarə), ədəbiyyat icmal (52 səh., 89900 işarə), material və metodlar (26 səh., 27999), tədqiqatın nəticələri (48 səh., 50282 işarə), yekun (12 səh., 22341 işarə), nəticələr və praktik tövsiyələr (4 səh., 5693 işarə) və ixtisarlara siyahısından (2 səh., 1351 işarə) ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısı cəmi 308 mənbəni (32 səh.) əhatə etmiş, dissertasiya 35 cədvəl və 38 şəkillə əyanlaşdırılmışdır.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

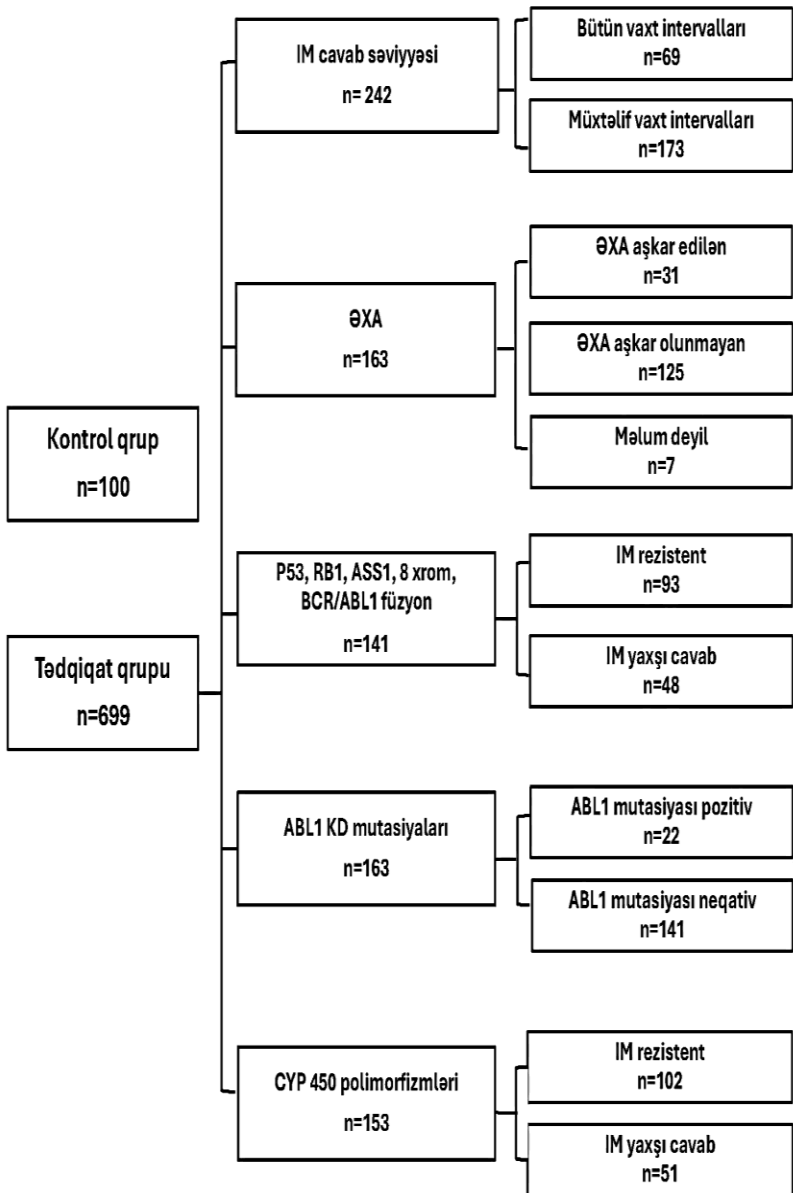
Tədqiqatın obyekti Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun klinik şöbələrində müalicə olunan şəxslər arasından seçilmişdir. Tədqiqat kontrol və tədqiqat qruplarından ibarət olmuşdur. Kontrol qrup Qan Bankına müraciət etmiş sağlam şəxslərdən təşkil olunmuşdur. Tədqiqat qrupu isə öz daxilində 5 qrupa stratifikasiya edilmişdir. XML pasiyentlərdən ibarət olan 1-ci tədqiqat qrupunda ilkin diaqnoz və IM müalicəsinə verilən cavab müəyyən edilmişdir. 2-ci qrupda ƏXA təyin edilmiş, 3-cü qrupda P53, RB1 və ASS1 genlərinin delesiyaları, 8-ci xromosomun hiperdiploidiyası və BCR/ABL1 füzyon genlərinin sayı müəyyən olunmuşdur. 4-cü qrupda ABL1 KD mutasiyaları tədqiq edilmiş, 5-ci qrupda isə sitoxrom P450 geninin CYP3A4*18 və CYP3A5*3 polimorfizmləri araşdırılmışdır (Şək. 1).

Tədqiqatda 2014-cü ilin may ayından 2019-cu ilin dekabr ayı da daxil olmaqla müalicə olunan 699 XML pasiyent retrospektiv və prospektiv şəkildə təhlil edilmişdir. Analizlər aparılan zaman pasiyentlərin 594-ü XF, 73-ü AF, 32-i isə BK fazasında olmuşdur. Ümumilikdə 699 pasiyentdə 3025 müayinə aparılmışdır. Xəstəliyin fazaları ELN tövsiyələrinə uyğun müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatda Azərbaycanda ardıcıl üç nəsildən bəri yaşayan etnik qrupa mənsub pasiyentlər iştirak etmişdir. XML ilə yanaşı digər xroniki və ya kəskin xəstəlikləri, digər xərçəng növləri, qaraciyər və ya hematoloji anomaliyaları, hepatit B, C və ya HIV infeksiyası kimi anamnezində xəstəlik və ya faktiki əlamətləri olan pasiyentlər tədqiqata daxil edilməmişdir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirilməsi zamanı 5 tədqiqat metodundan istifadə olunmuşdur. Qan və sümük iliği nümunələri LH və EDTA tərkibli sınaq şüşələrinə toplanmışdır.

Standart sitogenetika metodu ilə pasiyentlərdə ƏXA-lar tədqiq edilmişdir. Periferik qan və sümük iliği hüceyrələri 24 və 48 saat kultivasiya edilməklə metafazalar əldə olunmuş və xromosomlar GTL boyama metodu ilə boyanmışdır. Kariotipləşdirmə Axio İmacer A2 mikroskopu (Carl Zeiss) və IKAROS proqramı (Metasystems) vasitəsi ilə həyata keçirilmişdir.



Şəkil 1. Kontrol və tədqiqat qruplarının tərtibatı

FISH metodu ilə gen mutasiyaları öyrənilmişdir. Müayinələr periferik qan, sümük iliynin interfaza hüceyrələrində və metafaza xromosomlarında aparılmışdır. Preparatların tədqiqi İmacer A2 mikroskopu (Carl Zeiss), ISIS proqramı (Metasystems) və DAPI/TexasRed/FITC filtrləri vasitəsilə həyata keçirilmişdir.

RZ-PZR metodu. p210 BCR/ABL1 ximer onkogeninin ekspressiyasının qiymətləndirilməsi bir neçə mərhələdən ibarətdir: RNT-nin ayrılması; cDNT-nin tərs transkriptaza reaksiyası ilə sintezi; real-zamanlı PZR-in aparılması. RNT-nin şəffaflığı və konsentrasiyası bir damcılı NanoDrop cihazı ilə ölçülmüşdür (NanoDrop 2000, Thermo Scientific). Tərs transkriptaza reaksiyası T100™ Thermal-Cycler (Bio-Rad) cihazında aparılmış, BCR-ABL1 Mbc transkriptinin aşkarlanması isə Real-zaman deteksiyalı PZR analizi üçün Rotor-Gene Q (QiaGen,) cihazı vasitəsi ilə həyata keçirilmişdir.

ABL KD mutasiyalarının skriningi pirosekvenləşmə metodu ilə aparılmışdır. Periferik qan nümunələrindən RNT ayrıldıqdan sonra T100™ Thermal-Cycler (Bio-Rad,) cihazı vasitəsi ilə RNT cDNT çevrilmişdir. Daha sonra Pyromark PZR kiti (QiaGen, Almanya) və Rotor-Gene Q (QiaGen,) cihazı istifadə edilərək iki iki mərhələli PZR aparılmışdır. Sonda pirosekvenləşdirmə PyroMark Q24 (Qiagen) cihazında PyroMark Q24 Software proqram təminatı vasitəsilə həyata keçirilmişdir.

RFLP metodu. DNT-nin ayrıldıqdan sonra PZR reaksiyası Firepol DNA Polymerase (Solis Biodyne) kiti ilə aparılmışdır. Daha sonra restriksion enzimlər (New England BioLabs) və Veriti Dx Thermal Cycler (Applied Biosystems) cihazı vasitəsilə restriksiya olunmuş fraqment uzunluğu polimorfizmləri tədqiq edilmişdir.

İki kateqoriyalı dəyişkən qrup arasındakı əlaqəni qiymətləndirmək üçün χ^2 (chi-square) testi və Fişerin dəqiq testi tətbiq edilmişdir. Risk assosiasiyasının qiymətləndirilməsi məqsədilə şans nisbəti (ŞN) (odds ratio, OR) və 95% etibarlılıq intervalları (Eİ) (confidence interval, CI) hesablanmışdır. Bütün statistik testlər ikitərəfli olub, statistik əhəmiyyətli fərqi ifadə etmək üçün $P < 0.05$ dəyəri qəbul edilmişdir. Sağqalma əyriləri yaratmaq üçün Kaplan-Meier metodu tətbiq olunmuşdur. Verilənlər **Microsoft Office Excel**

proqramında toplanmış, statistik analiz Excelin statistik funksiyaları ilə yanaşı **IBM SPSS - Statistical Product and Service Solutions** proqram təminatı (ver. 22, 24 SPSS) vasitəsilə həyata keçirilmişdir.

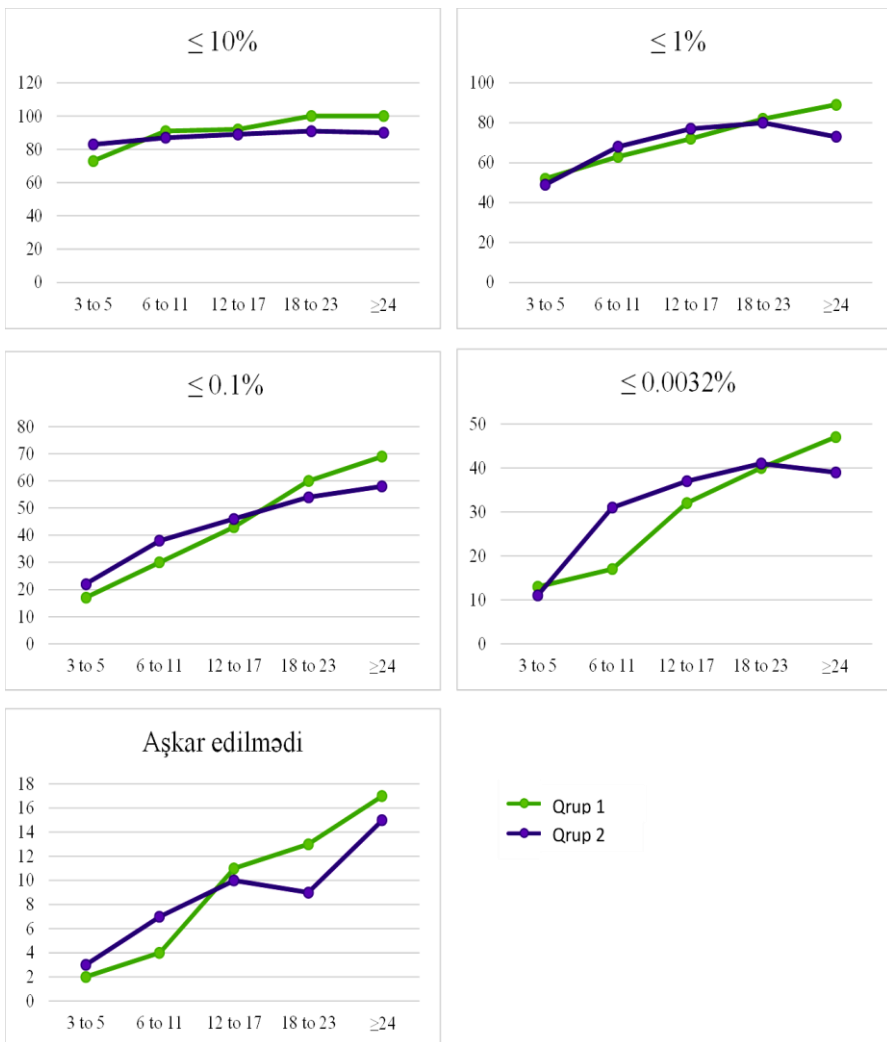
TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ MÜZAKİRƏSİ

Azərbaycanlı xroniki mieloleykoz pasiyentlərdə IM-lə birinci xətt terapiyasına verilən cavabın təhlili. Tədqiqata XML-in XF-də olan 242 pasiyent daxil edilmişdir. 3 aydan 5 aya qədər, 6 aydan 11 aya qədər, 12 aydan 17 aya qədər, 18 aydan 23 aya və ≥ 24 aydan yuxarı müəyyən edilmiş vaxt intervalları üçün 242 pasiyentdən IM müalicəsinə başladıqdan sonra cəmi 1187 nümunə toplanmışdır. Pasiyentlərin 115-i kişi (47,5%), 127-si (52,5) qadın olmuşdur. Orta yaş nisbəti 44.2 (aralıq, 19-81) olaraq müəyyən edilmişdir. Nümunələr, ELN tərəfindən təyin olunmuş müvafiq 5 vaxt intervalına əsasən IM müalicəsinə cavabın qiymətləndirilməsi məqsədilə qruplaşdırılmışdır.¹⁰

Tədqiqat kohortunda bütün vaxt intervallarını əhatə edən nümunələr yalnız 69 pasiyentdə mövcud olmuşdur (cəmi 411 nümunə). İlk vaxt intervalında pasiyentlərin 76,8%-i (53/69) BCR/ABL1^{IS} transkriptlərinin $\leq 10\%$ səviyyəsinə nail oldu və onların hamısı son iki vaxt intervalında bu cavab səviyyəsini əldə etdi. 6 ilə 11 ay arasında pasiyentlərin 63,7%-i (44/69) BCR/ABL1^{IS} transkripti $\leq 1\%$, 12-17 aya qədər olan pasiyentlərin 43,4% (30/69) BCR/ABL1^{IS} transkripti $\leq 0,1\%$, 18-23 ay arasında olan pasiyentlərin 40,5% (28/69) BCR/ABL1^{IS} transkripti $\leq 0.0032\%$ səviyyələrinə malik idilər. ≥ 24 ay pasiyentlərin isə 17,4%-də (12/69) BCR/ABL1^{IS} transkripti aşkar edilmədi.¹¹

¹⁰ Aypara Həsənova. Azərbaycanlı XML Xəstələrdə İmatiniblə Birinci Xətt Terapiyasına Verilən Cavabın Təhlili. “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının materialları. Bakı. 2024. – s. 178–179.

¹¹ Chingiz Asadov, Ayten Shirinova, Aypara Hasanova, Zohra Alimirzoeva. Evaluation of CML Distribution, Diagnostics and Treatment in Azerbaijan. The 2nd Annual Meeting of the International Academy for the Clinical Hematology (IACH), Paris, France \ September 19-21, 2019. Poster presentation.



Şəkil 2. Bütün vaxt intervallarını əhatə edən və etməyən pasiyentlərin əldə etdiyi nəticələrin müqayisəli təhlili. Qrup 1, bütün vaxt intervallarını əhatə edən (n=69); Qrup 2, bütün vaxt intervallarını əhatə etməyən pasiyentlərin məlumatlarını əks etdirir (n=173). Diaqramlar BCR/ABL1^{IS} transkript səviyyələrini təsvir edir: ≤10%, ≤1%, ≤0.1%, ≤0,0032% və aşkar olunmayan səviyyə. Məlumatlar faizlə ifadə edilmişdir.

Bütün vaxt intervalları üçün nümunələri olmayan daha böyük kohortda (173 pasiyent/776 nümunə) birinci vaxt intervalında pasiyentlərin 83,3%-də (144/173) BCR/ABL1IS transkriptləri $\leq 10\%$ idi, bu göstərici son intervalda 90,1%-ə (156/173) yüksəldi.

İkinci vaxt intervalında olan pasiyentlərin 68,7%-də (119/173) BCR/ABL1^{IS} transkripti $\leq 1\%$, üçüncü vaxt intervalında isə pasiyentlərin 46,8%-də (81/173) MMC ($\leq 0,1\%$) ilə uyğun nəticələr əldə edildi. Dördüncü vaxt intervalında 41,6% (72/173) pasiyentdə BCR/ABL1^{IS} transkripti $\leq 0.0032\%$ səviyyəsinə malik idi. Sonuncu vaxt intervalında olan pasiyentlərin isə 15,0%-də (26/173) transkript aşkar olunmamışdır.

Bütün vaxt intervallarında analiz edilən nümunələri olan 69 pasiyentin molekulyar cavabı, 12-17 ay aralığına qədər ardıcıl interval qiymətləndirmələri olmayan 173 pasiyentin cavabı ilə ümumən uyğundur (Şək. 2). Lakin birinci qrupda 18 aydan 23 aya qədər və ≥ 24 ay müddətində IM-ə cavablar daha yaxşı olmuşdur.

18-23 ay arasındakı intervalda bütün pasiyentlərin BCR/ABL1^{IS} transkriptlərində ən azı 1 log, 82,6%-də (57/69) isə ən azı 2 log azalma aşkar edilmişdir. IRIS tədqiqatında bu cavab səviyyələr müvafiq olaraq 93,7% və 83,8% olmuşdur. MMC pasiyentlərin 60,8%-i (42/69) tərəfindən müəyyən edilmişdir. Bu nəticəni ikinci qrupda əldə etmək mümkün olmadı, çünki bəzi pasiyentlərdə ilk molekulyar test IM istifadəsindən sonra yalnız 12-18 və daha yuxarı aylarda aparılmışdır. IM müalicəsinə başladıqdan sonra ≥ 24 ay müddətinin qiymətləndirilməsi göstərdi ki, MMC pasiyentlərin 69,5% (48/69), dərin molekulyar cavab (DMC) 47,8% (33/69) tərəfindən əldə edilmişdir. 24 ayda MMC əldə etməyən pasiyentlərin 30,5%-nin (21/69) müalicəsi IM-lə davam etdirilmişdir.

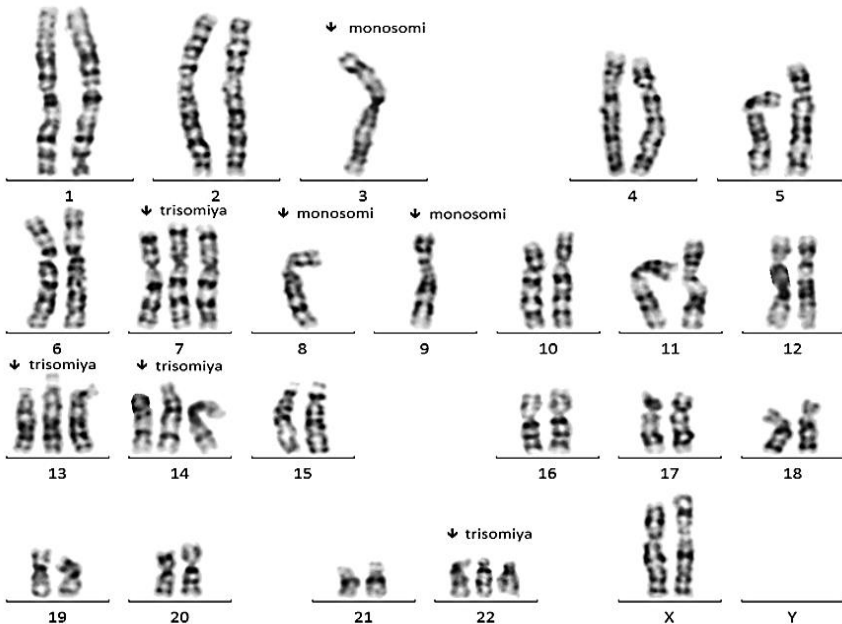
Nəticələr göstərdi ki, IM (400 mq/gün) ilə müalicə olunan XF-də olan azərbaycanlı pasiyentlərin müalicəyə cavabı, randomizə olunmuş beynəlxalq tədqiqatlarda göstərilmiş cavablara yaxındır.

Qeyri-qənaətbəxş cavab, müalicəyə riayət edilməməsi, monitorinqin vaxtında aparılmaması və ya dərmana qarşı ikincili rezistentliyin olması ilə izah oluna bilər. Bu məlumatlar hər 3 və ya 6 aydan bir ardıcıl monitorinqin aparılmasının vacibliyini bir daha təsdiqləyir.

Azərbaycanlı xroniki mieloleykoz pasiyentlərdə əlavə xromosom aberrasiyalarının xüsusiyyətləri. Tədqiqatda 163 XML pasiyenti retrospektiv təhlil edilmişdir. Analiz aparılan zaman pasiyentlərin 119-u XF, 26-sı AF, 18-i isə BK fazasında olmuşdur.

ƏXA-lar aşkar edilmiş 31 pasiyentin 9-da ABL1 KD mutasiyaları mövcud olmuşdur. Mutasiya aşkar edilən 22 (13,4%) pasiyentin 9-da (41%) müxtəlif ƏXA-lar müəyyən edilmişdir. Mutasiya aşkar edilməyən 141 (86,6%) pasiyentin 22-də (15,6%) müxtəlif ƏXA-lar müəyyən olunmuşdur (Şək. 3).

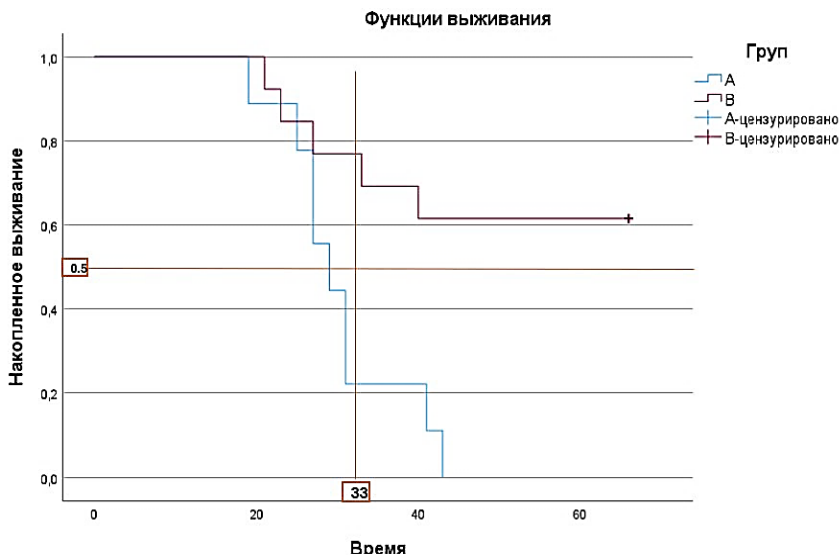
Analiz zamanı, metafazalarda əlavə Ph xromosomu (+Ph), digər xromosom abberasiyaları və bəzi struktur aberrasiyaları aşkar edilmişdir: (-3), (+7), (-7), (+8), (-8), (-9), (+13), (+14), (-16), (+19), i(17)(q10), t(11;18), t(5;7), (+20), (+21), (+22), +der(22), (-X), (+Y), (-Y).



Şəkil 3. IM müalicəsindən sonra MMC əldə etməyən neqativ Ph klonlu pasiyentdə aşkar edilən kariotip. 47,XX, -3, +7, -8, -9, +13, +14, +22.

Azərbaycanlı XML pasiyent kohortunda ən çox rast gəlinən ƏXA-lar 8-ci xromosomun trisomiyası (+8), əlavə Ph xromosomu (+Ph) və 17q [i(17q)] xromosomun izoxromosomu olmuşdur (müvafiq olaraq 32%, 22% və 10%). T315I mutasiyası olan 8 pasiyentin 5-də ƏXA-lar aşkar edilmişdir.

Bu tədqiqatda, XML pasiyentlərdə ABL1 KD mutasiyaları ilə ƏXA-lar arasında yüksək assosiasiyanın olması müəyyən edilmişdir ($P = 0.006$). 5,5 illik izləmə müddətində TKD mutasiyaları pozitiv və ƏXA-ları olan qrupda ÜSQ müddəti 0%, TKD mutasiyaları pozitiv və ƏXA-rı olmayan qrupda isə 70% olmuşdur ($P = 0.004$). B və A qrupları üçün təxmin edilən orta ÜSQ 33 aya bərabər olmuşdur (Şək.4).



Şəkil 4. 22 XML pasiyentinin TKD mutasiyaları və ƏXA statusuna əsaslanan (A) (TKD mutasiyaları pozitiv, ƏXA-ları pozitiv) və (B) (TKD mutasiyaları pozitiv, ƏXA-ları neqativ) ÜSQ. $P = 0.004$.

5,5 illik izləmə müddətində ƏXA-lar olan və TKD mutasiyaları pozitiv qrupda ÜSQ 0%, ƏXA-lar olan və TKD mutasiyaları neqativ

qrupda isə ÜSQ 63.6% və olmuşdur ($P = 0.001$).¹² B və A qrupları üçün təxmin edilən orta ÜSQ 58 aya bərabər olmuşdur. Beləliklə bu tədqiqat təsdiq edir ki, ƏXA-ları olan pasiyentlər ƏXA-ları olmayan pasiyentlərdən daha pis ÜSQ göstəricilərinə malikdirlər.

Araşdırmalarımıza əsasən bu tip kompleks və sistemli tədqiqatlar son dərəcə məhduddur. Əvvəlki tədqiqatlarda IM-ə rezistent pasiyentlərdə mutasiyaların rastgəlmə tezliyi 12 ilə 63% arasında dəyişmişdir. Belə geniş diapazonun olması progressivləşmiş mərhələdə olan pasiyentlərin nisbətindəki fərqlərlə əlaqəli ola bilər.

Bizim tədqiqatımızda mutasiyanın rastgəlmə tezliyinin nisbətən aşağı (13,4%) olması AF, BK fazaları ilə müqayisədə XF olan pasiyent nisbətində daha çox olması ilə əlaqəli ola bilər.

Əvvəlki tədqiqatlara uyğun olaraq, xəstəliyin fazalarına əsasən qruplaşdırıldıqda pasiyentlərimizdə TKD mutasiyalarının oxşar rastgəlmə tezliyi müəyyən edilmişdir.

Gen mutasiyalarının xüsusiyyətləri. Tədqiqat işində 141 XML pasiyent retrospektiv təhlil edilmişdir. Pasiyentlər, 93-ü IM müalicəsinə rezistent olan, 48-i isə IM müalicəsinə yaxşı cavab verən olmaqla 2 qrupa bölünmüşdür. Tədqiqat qrupundakı XML pasiyentlərin 62-si kişi, 79-u isə qadın olmuşdur. Pasiyentlərin yaşı 81 nəfərdə ≤ 49 , 60 nəfərdə isə ≥ 50 olmuşdur. Orta yaş həddi isə 45-dir.

IM müalicəsinə rezistentlik göstərərək 12,18, və 24 aydan sonra MMC əldə edə bilməyən XML pasiyentlərdə və IM müalicəsinə yaxşı cavab verən pasiyentlərdə P53, RB1, ASS1 genlərinin delesiyası, 8-ci xromosomun hiperdiploidiyası və BCR/ABL1 füzyon genlərinin sayı tədqiq edilmişdir (Şəkl. 5).

İlkin blast hüceyrə sayı ilə IM müalicəsinə rezistentlik arasında yüksək assosiasiya əldə olunmuşdur ($P = 0.00004$). Həmçinin xəstəliyin fazası ilə IM müalicəsinə rezistentlik arasında korrelyasiyanın olduğu müəyyən edilmişdir ($P = 0.0016$) (Cədvəl 1).

P53 Delesiyası 7 pasiyentdə aşkar edilmişdir. Bunlardan 6-sı IM müalicəsinə pis cavab verən, 1-i isə IM müalicəsinə yaxşı cavab verən

¹² Aypara Həsənova. Azərbaycanda imatinibə rezistent xroniki mieloid leykozlu pasiyentlərdə BCR/ABL1 kinaz domeni mutasiyaları ilə əlavə xromosom aberrasiyalarının assosiasiyası. SAĞLAMLIQ.az, 2024, – s. 72–86.

pasiyentlərdə müəyyən olunmuşdur. Bu mutasiya ilə IM müalicəsinə rezistentlik arasında birbaşa əlaqə əldə edilməmişdir.

RB1 geninin mutasiyasına tədqiq edilən 141 pasiyentin heç birində rast gəlinilmədi. Bu tədqiqatın nəticəsinə əsasən, RB1 geninin XML-in kəskin transformasiyasının molekulyar patogenezinə və IM müalicəsinə qarşı rezistentliyin inkişafında əhəmiyyətli rola malik olmadığı qənaətinə gəlmək olar.¹³

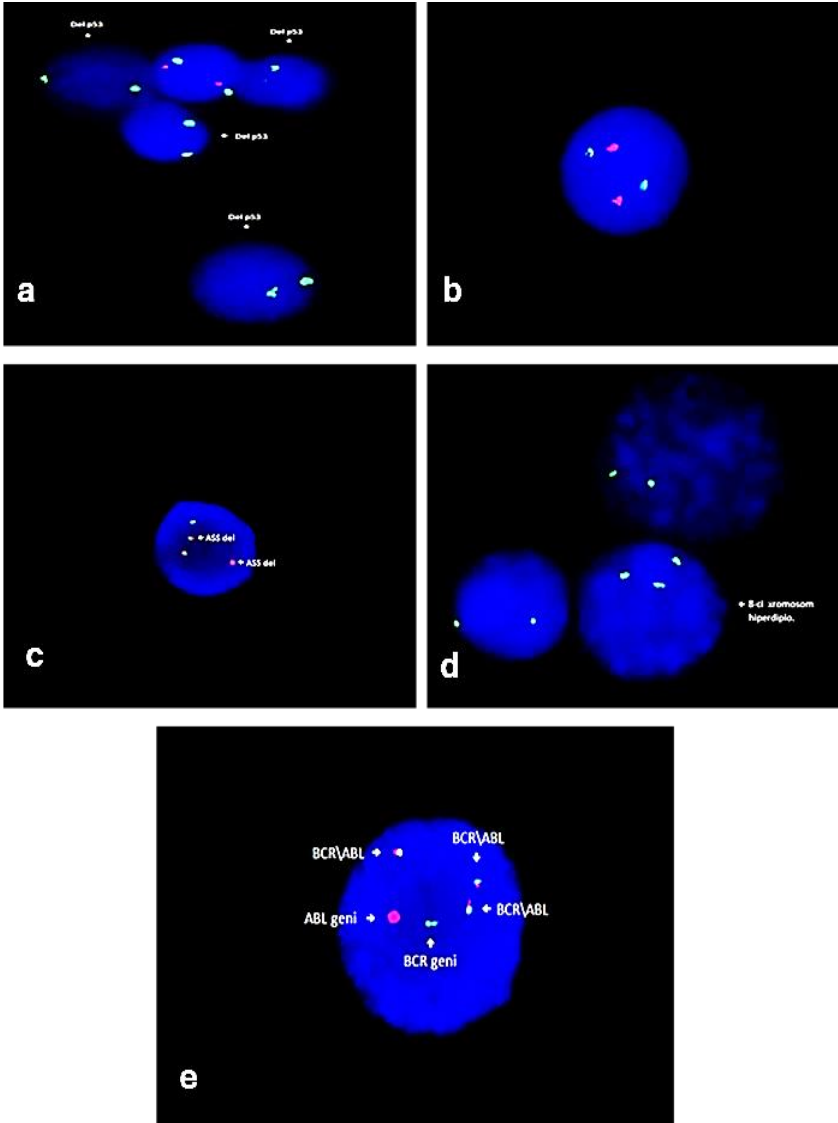
Cədvəl 1

Təhlil edilmiş mutasiyaların xarakteristikası

Variabel	N (141)	IM Rezistent (n=93)	IM yaxşı cavab (n=48)	P-value (χ2)
P53 Delesiya				
Normal	134	87	47	0.2578
Delesiya	7	6	1	χ2=1.2804
RB1 Delesiya				
Normal	141	93	48	0.6419
Delesiya	0	0	0	χ2= 0.2161
ASS1 Delesiya				
Normal	120	80	40	0.6709
Delesiya	21	13	8	χ2= 0.1805
8 Hiperdiploidiya				
Normal	108	62	46	<u>0.0001</u>
Hyperdiploidiya	33	31	2	χ2=15.02
Füzyon BCR/ABL1 geni				
1F	79	68	11	<u>0.00001</u> χ2=33.60
2F	58	22	36	
3F	4	3	1	
^aP <0.05. IM, imatinib mezilat				

ASS1 geninin delesiya 21 pasiyentdə aşkar edilmişdir. ASS1 geninin delesiya ilə IM müalicəsinə qarşı inkişaf edən rezistentlik arasında birbaşa korrelyasiya müəyyən edilməmişdir.

¹³ Aypara Hasanova, Chingiz Asadov, Aytan Shirinova, Gunay Aliyeva, Zohra Alimrzoieva. Genetic Factors Associated with Imatinib Resistance in Chronic Myeloid Leukemia: Role of P53, RB1, ASS1 Gene Deletions, and Chromosome 8 Hyperdiploidy. Pathology - Research and Practice. 2025. – p. 1-5. PubMed ID: 40156964; Impact Factor: 2.9



Şəkil 5. IM-ə rezistent pasiyentlərdə aşkar edilmiş mutasiyaları olan seçilmiş pasiyentlərin FISH şəkilləri. a. P53 geninin delesiya (2G0R). b. Normal RB1 geni (2R2G). c. ASS1 geninin delesiya (1G, 1R0B, 1F, 1F0B). d. 8-ci xromosomunun trisomiyası (+8) (3G). e. 3 BCR/ABL1 füzyon geni (1R1G3F).

8-ci xromosomun hiperdiploidiyası tədqiq edilən pasiyentlərin 33-də aşkar edilmişdir. Tədqiqatda 8-ci xromosomun hiperdiploidiyası ilə IM müalicəsinə rezistentlik arasında yüksək korrelyasiyanın olduğu müəyyən olunmuşdur ($P = 0.0001$).

Füzyonların sayı ilə də IM müalicəsinə pis cavab verən qrup arasında yüksək korrelyasiyanın olduğu müəyyən edilmişdir ($P = 0.00001$). Nəticələrə əsasən, füzyon signal sayının az və ya çox olmasının IM müalicəsinə qarşı rezistentliyin yaranmasına və xəstəliyin proqressivləşməsinə gətirib çıxartdığını söyləmək olar.

Azərbaycanlı xroniki mieloleikoz pasiyentlərdə ABL1 kinaz domeni nöqtəvi mutasiyalarının rastgəlmə tezliyi və TKİ-yə qarşı yaranan rezistentliyə təsiri. Tədqiqatda 163 XML pasiyenti retrospektiv olaraq təhlil edilmişdir.

Analiz aparılan zaman pasiyentlərin 119-u XF, 26-sı AF, 18-i isə BK fazalarında olmuşdur. IM müalicəsinə rezistentlik göstərərək 12, 18, və 24 aydan sonra MMC əldə etməyən XML pasiyentlərdə KD mutasiyalarının skriningi aparılmışdır (Cədvəl 2).

ABL1 KD mutasiyaları ilə xəstəliyin fazaları ($P = 0.00001$), həmçinin KD mutasiyaları ilə cins ($P = 0.004$) arasında yüksək korrelyasiyanın olduğu müəyyən olunmuşdur. Ümumilikdə 163 pasiyentdə aparılan analiz nəticəsində tədqiq olunan 14 mutasiyadan 8-i 22 pasiyentdə (13,4%) aşkarlanmışdır.

Azərbaycanlı XML pasiyent kohortunda T315I, F359C, F359V, F317L mutasiyaları IM rezistentliyi zamanı ən çox rast gəlinən mutasiyalardır (Şək. 6). ABL1 KD mutasiyası pozitiv və neqativ qruplardakı pasiyentlərin ÜSQ göstəriciləri müvafiq olaraq 50 və 93% təşkil etmişdir ($P = 0.00001$).¹⁴

T315I mutasiyası olan və olmayan qrupların ÜSQ göstəriciləri isə 43 aydan sonra T315I mutasiyası pozitiv olan qrupda 0%, neqativ qrupda isə 92% təşkil etmişdir ($P = 0.00001$). BX qrupu üçün təxmin edilən orta ÜSQ 26-ya bərabərdir.

¹⁴Aypara Hasanova, Chingiz Asadov, Nigar Karimova, Aytan Shirinova, Gunay Aliyeva, Zohra Alimirzoyeva. Spectrum of BCR-ABL mutations in Azerbaijanian imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. Pathology & Oncology Research, 2023. – p. 01–11. PubMed ID: 38188610; Impact Factor: 2.3

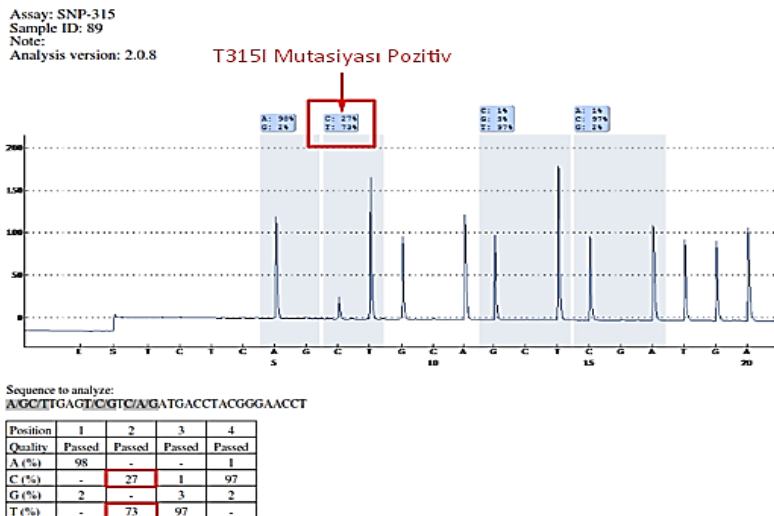
Cədvəl 2.

Təhlil edilmiş XML pasiyentlərinin ilkin diaqnoz zamanı klinik, hematoloji və epidemioloji xarakteristikası

Variabel		BCR/ABL1 Mutasiyası		P-value
		Var (n=22)	Yoxdur (n=141)	
Cins				
Kişi		17	63	<0.004^a $\chi^2=8.08$
Qadın		5	78	
Yaş, illər				
Orta, 43 (aralıq, 12-79)		53 (24-79)	42 (12-78)	0.231 $\chi^2= 1.43$
≤49		9	77	
≥50		13	64	
Müayinə zamanı xəstəliyin mərhələsi				
XF		5	114	<u>0.00001</u> $\chi^2= 53.12$
AF		5	21	
BK		12	6	
Risk qrupu				
Aşağı		3	45	0.126 $\chi^2=4.13$
Orta		17	77	
Yüksək		2	19	
Dalaq				
Normal		1	10	0.811 $\chi^2= 0.41$
Orta (8 sm-ə qədər böyümə)		17	100	
Massiv (>8 cm)		4	31	
HB				
Normal (120-160 g/l)		3	10	<0.480 $\chi^2= 2.47$
Yüngül anemiya (100-119 g/l)		4	45	
Orta anemiya (80-99 g/l)		9	48	
Ağır anemiya (65-79 g/l)		6	38	
WBC				
Normal 3.9-9 (10 ⁹ /l)		0	2	0.843 $\chi^2= 0,34$
Leykopeniya <3.9 (10 ⁹ /l)		0	0	
Leykositoz >9 (10 ⁹ /l)		22	139	

PLT				
Normal 180-400 (10 ⁹ /l)	92	12	81	0.920 χ ² = 0.16
Trombositopeniya <180 (10 ⁹ /l)	23	3	21	
Trombositoz >400 (10 ⁹ /l)	46	7	39	
Blast hüceyrə (periferik qan)				
0	62	3	59	0.017 χ ² = 8.12
1-10	99	18	81	
>10	2	1	1	
Eozinofil Basofil Assosiasiyası				
Eozinofillərin üstünlüyü ilə	118	16	101	0.187 χ ² = 4.79
Basofillərin üstünlüyü ilə	20	4	16	
Üstünlük olmadan	23	1	23	
Assosiasiya yoxdur	2	1	1	
Əlavə xromosom aberrasiyaları				
Var	31	9	22	0.006 χ ² =10.13
Yoxdur	125	11	114	
Məlum deyil	7	2	5	
Qan qrupu				
O(I)	49	6	43	0.645 χ ² =1.66
A(II)	76	10	66	
B(III)	24	5	19	
AB(IV)	14	1	13	
Rh-faktor				
Rh+	155	21	134	0.932 χ ² =0.007
Rh-	8	1	7	
Fəsilələr				
Yaz	38	3	35	0.394 χ ² =2.98
Yay	50	10	40	
Payız	16	2	14	
Qış	57	6	51	
Məlum deyil	2	1	1	
^a P <0.05. XF, xronik faza; AF, akselerasiya fazası; BK, blast krizi; Məlum deyil, müşahidənin itirilməsi; TKİ, tirozin kinaz inhibitoru; HB, hemoqlobin; PLT, trombosit; WBC, ağ qan hüceyrələri.				

Öldə edilən nəticələr T315I mutasiyası olan pasiyentlərdə ÜSQ nisbətinin çox aşağı olduğunu göstərdi.



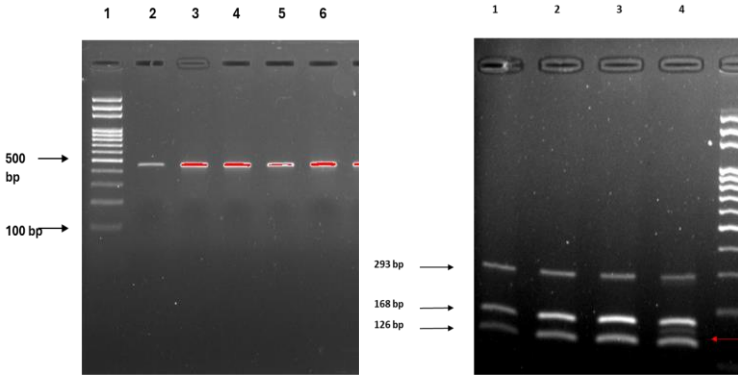
Şəkil 6. 89-cu pasiyentdə pirosekvələşdirmə üsulu ilə T315I mutasiyasının müəyyən edilməsi (C=27%→T=73%).

TKİ-yə qarşı rezistentliyin yaranması BCR/ABL1-asılı və BCR/ABL1-asılı olmayan proseslərə bölünür. BCR/ABL1-asılı proseslərə BCR/ABL1 kinazının həddindən artıq ekspressiyası və onun kinaz domenində baş verən mutasiyalar daxildir. BCR/ABL1-asılı olmayan mexanizmlərə isə alternativ signal ötürülmə yollarının (məsələn, JAK/STAT) aktivləşməsi və həddindən artıq ekspressiyası, eləcə də hüceyrədə TKİ-lərin səviyyəsinin azalmasına səbəb olan axın yollarının tənzimlənməsində baş verən pozulmalar aiddir. ABL1 KD mutasiyaları rezistentliyin yaranmasında əsas mexanizmlərdən biri hesab olunur.

Azərbaycanlı xroniki mieloleykoz pasiyentlərdə sitoxrom P450 geninin CYP3A4*18 və CYP3A5*3 polimorfizmlərinin tədqiqi. Tədqiqat 153 pasiyenti (102 IM rezistent və 51 IM yaxşı cavab verən) əhatə etmişdir. XML pasiyentlərin 129-u XF, 13-ü AF,

11-i isə BK fazalarında idilər və ən azı 12 ay birinci xətt IM müalicəsi almışdılar.

CYP3A5*3 polimorfizminin XML və kontrol qruplarında tədqiqi göstərdi ki, kontrol qrupla müqayisədə XML pasiyent qrupunda G/G genotipinin rastgəlmə tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmişdir (99,35%). Bu CYP3A5*3 allelinin mövcudluğunun XML-in yaranma riskinin artmasına səbəb ola biləcəyini göstərir ($P = 0.016$). IM-ə verilən cavab səviyyəsi ilə korrelyasiya müəyyən olunmamışdır (Cədvəl 3).¹⁵



Şəkil 7. CYP3A4*18 üçün RFLP analizindən sonra gel elektroforezi.

CYP3A5*3 üçün RFLP analizindən sonra gel elektroforezi.

Bunun əksinə olaraq, CYP3A4*18 TNP-ləri IM-ə verilən cavab ilə əhəmiyyətli dərəcədə əlaqəlidir və IM terapiyasına qarşı rezistentliyin yaranması riskini göstərir ($P = 0,013$). Həmçinin CYP3A4*18 allelinin rastgəlmə tezliyi yaxşı cavab verən pasiyentlərlə (97,1%) müqayisədə pis cavab verən pasiyentlərdə

¹⁵ Chingiz Asadov, Nigar Karimova, Aypara Hasanova, Bayram Bayramov, Ayten Shirinova, Zohra Alimirzoyeva. Association of CYP3A5* 3, CYP3A4* 18 & CYP2B6*6 polymorphisms with imatinib treatment outcome in Azerbaijani chronic myeloid leukaemia patients. Indian J Med Res 158, August 2023, – p. 151– 160. PubMed ID: 37706370; Impact Factor: 4.2

(100%) əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmişdir ($P = 0,036$).

IM-ə verilən cavab ilə korrelyasiyanın olmamasına baxmayaraq, CYP3A5*3 allelin mövcudluğu XML-in yaranması riskinin artmasına gətirib çıxarır.

CYP3A4*18 TNP-ləri IM-ə verilən cavab ilə əhəmiyyətli dərəcədə əlaqəlidir və IM terapiyasına qarşı rezistentliyin yaranması riskini göstərir (Şək. 7).

Cədvəl 3
CYP3A5*3 və CYP3A4*18-in polimorfizmlərinin XML və
kontrol qruplarında paylanması

Genotip	Aralıq				P value
	Bütün pasiyent. (n=153)	IM rezistent (n=102)	IM yaxşı cavab (n=51)	Kontrol qrup (n=100)	
CYP3A5*3					
Homoziqot wild tip (AA)	1/0.65	1/0.98	0/0	0/0	$\chi^2 = 0.5$, $P = 0.47$ (IMR-IMYC)
Heteroziqot (AG)	0/0	0/0	0/0	5/5	-
Homoziqot mutant (GG)	152/99.35	101/99.02	51/100	95/95	$\chi^2 = 8.3$, P=0.016 (pas.- kont.)
CYP3A4*18					
Homoziqot wild tip (TT)	150/98	102/100	48/94.12	100/100	$\chi^2 = 6.0$, P=0.013 (IMR-IMYC)
Heteroziqot (TC)	3/2	0/0	3/5.9	0/0	$\chi^2 = 1.96$, $P = 0.38$ (pas. - kont.)
Homoziqot mutant (CC)	0/0	0/0	0/0	0/0	-

Son olaraq aparılan tədqiqatın nəticələrinə əsasən qeyd edilməlidir ki, yuxarıda sadalanan mutasiyaların tədqiqi bizə XML-in molekulyar mexanizmini daha yaxşı anlamağa kömək edəcəkdir. Eyni zamanda, bu mutasiyaların və IM müalicəsinə verilən cavab səviyyələrinin müəyyən edilməsi xəstəliyin gedişatının proqnozlaşdırılmasına, daha təsirli yeni nəsil TKI-lərin seçilməsinə və ya sümük iliği transplantasiyası kimi mühüm terapevtik qərarların verilməsinə imkan vermişdir. Alınan nəticələrə uyğun olaraq hər bir pasiyent üçün proqnozun müəyyən edilməsi və proqnoza uyğun fərdi müalicə və monitorinq algoritmi hazırlanmışdır.

Əldə edilən nəticələr yalnız XML pasiyentlərdə deyil, bütün onko-hematoloji xəstəliklərin diaqnozunda, monitorinqində və proqnozlaşdırılmasında sitogenetik və molekulyar-genetik müayinələrin aparılmasının vacibliyini bir daha təsdiqləyir.

NƏTİCƏLƏR

1. Azərbaycanlı XML pasiyentlərin IM terapiyasına qarşı molekulyar cavab səviyyələri ilk dəfə olaraq araşdırılmış və müəyyən edilmişdir ki, bütün vaxt intervallarında analiz edilən nümunələri olan 69 pasiyentin molekulyar cavabı, 12-17 ay aralığına qədər ardıcıl interval qiymətləndirmələri olmayan 173 pasiyentin cavabı ilə ümumən uyğundur. Lakin birinci qrupda 18-23 ay və ≥ 24 ay müddətində IM-ə cavablar daha yaxşı olmuşdur. Bu qrupda olan bütün pasiyentlərdə 18 aydan sonra 1 log, 82,6%-də isə ən azı 2 log azalma əldə edildi. İkinci qrupda bu nəticəni əldə etmək mümkün olmadı, çünki bəzi pasiyentlərdə ilk molekulyar test IM istifadəsindən sonra yalnız 12-18 və daha yuxarı aylarda aparılmışdır. Bu məlumatlar hər 3 və ya 6 ayda bir ardıcıl monitorinqin aparılmasının vacibliyini bir daha təsdiqləyir.
2. İlk dəfə olaraq azərbaycanlı XML pasiyent kohortunda tədqiq edilən müxtəlif ƏXA-lar fərqli rastgəlmə tezliklərində aşkar edilmişdir. Ən çox rast gəlinən ƏXA-lar 8-ci xromosomun trisomiyası (+8), əlavə Ph xromosomu (+Ph) və 17q [i(17q)] xromosomun izoxromosomu olmuşdur. XML pasiyentlərdə

ABL1 KD mutasiyaları ilə ƏXA-lar arasında assosiasiyanın olması müəyyən edilmişdir ($P = 0.006$). 5,5 illik izləmə müddətində TKD mutasiyaları pozitiv və ƏXA-ları olan qrupda ÜSQ müddəti 0%, TKD mutasiyaları pozitiv və ƏXA-ları olmayan qrupda isə 70% olmuşdur ($P = 0.004$). ƏXA-ları olan və TKD mutasiyaları pozitiv pasiyent qrupunda ÜSQ 0%, ƏXA-ları olan və TKD mutasiyaları neqativ pasiyent qrupunda isə ÜSQ 63.6% və olmuşdur ($P = 0.001$). Beləliklə, bu tədqiqat təsdiq edir ki, ƏXA-ları olan pasiyentlər daha pis ÜSQ göstəricilərinə malikdirlər.

3. Yerli XML pasiyent populyasiyasında ilk dəfə araşdırılan P53, RB1 və ASS1 genlərinin delesiyası ilə IM müalicəsinə qarşı yaranan rezistentlik arasında birbaşa korrelyasiya müəyyən edilməmişdir. Bunun əksinə olaraq, 8-ci xromosomun hiperdiploidiyası ilə IM müalicəsinə rezistentlik arasında ($P = 0.0001$), eləcə də füzyonların sayı ilə IM müalicəsinə pis cavab verən qrup arasında yüksək korrelyasiyanın olduğu müəyyən edilmişdir ($P = 0.00001$). Bu nəticələr 8-ci xromosomun hiperdiploidiyası və BCR/ABL1 füzyon signal sayındakı dəyişikliklərin İM-ə qarşı rezistentliyin yaranması və xəstəliyin proqressivləşməsində potensial rol oynaya biləcəyini göstərir.
4. Azərbaycanda ABL1 KD-nin mutasiya spektri ilk dəfə tədqiq edilərək yerli XML pasiyent kohortunda aşkar edilən T315I, F359C, F359V, F317L mutasiyalarının IM rezistentliyi zamanı ən çox rast gəlinən mutasiyalar olması müəyyən edilmişdir. BCR/ABL1 mutasiyası pozitiv və neqativ qruplardakı pasiyentlərin ÜSQ göstəriciləri müvafiq olaraq 50 və 93% təşkil etmişdir ($P = 0.00001$). T315I mutasiyası olan və olmayan qrupların ÜSQ göstəriciləri isə 43 aydan sonra fərqli olmuşdur: T315I mutasiyası pozitiv olan qrupda ÜSQ 0%, neqativ qrupda isə 92% təşkil etmişdir ($P = 0.00001$). Əldə edilən nəticələr T315I mutasiyası olan pasiyentlərdə ÜSQ nisbətinin çox aşağı olduğunu göstərmişdir.
5. İlk dəfə yerli pasiyent populyasiyasında tədqiq edilən sitoxrom P450 ailəsinin ən çox rast gəlinən CYP3A5*3 gen polimorfizmi ilə XML-in inkişaf riski arasında statistik əhəmiyyətli assosiasiya

müşahidə edilmişdir ($P = 0.016$). Həmçinin, XML pasiyentləri arasında CYP3A4*18 polimorfizminin IM terapiyasına qarşı rezistentliyə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərdiyi müəyyən edilmişdir ($P = 0,013$).

6. Aparılan çoxşaxəli tədqiqat nəticəsində azərbaycanlı XML pasiyent kohortunda ilk dəfə olaraq hər bir pasiyent üçün fərdi proqnoz əsasında müalicə və monitorinq algoritmi hazırlanmışdır.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Pasiyentlərin ardıcıl monitorinqinin düzgün kliniki idarəedilmə üçün vacib olduğunu nəzərə alaraq bu növ laboratoriya testlərinin Azərbaycanda Tibbi Sığorta Sistemi tərəfindən təqdim edilən testlər siyahısına daxil edilməsinin vacibliyini bidirmək istəyirəm. Bundan əlavə, IM müalicəsi alan pasiyentlərdə müxtəlif vaxt intervallarında BCR/ABL1 transkriptlərinin kəmiyyət nəticələri həm dövlət, həm də özəl səhiyyə sistemləri qarşısında tələb kimi qoyulmalıdır. Bu tədbirlər, bütün XML pasiyentlərdə IM müalicəsinə cavabların düzgün monitorinqini aparmağa və lazım olduqda digər terapeutik strategiyaları vaxtında qəbul etmək imkanını təmin edəcəkdir.
2. BCR/ABL1 translokasiyası ilə yanaşı ƏXA-ların və gen mutasiyalarının müəyyən edilməsi IM müalicəsinə yaxşı cavab verməyən pasiyentlər arasında daha pis proqnoza malik pasiyentlərin aşkarlanmasında faydalı ola bilər. Bu məlumatlar XML pasiyentlərdə xəstəliyin gedişatının proqnozlaşdırılması, daha effektiv yeni nəsil TK-lərin seçilməsi və ya sümük iliği transplantasiyası kimi kritik terapeutik qərarların qəbul olunması baxımından klinik əhəmiyyət daşıyır.
3. ABL1 KD mutasiyalarının təyini TKİ ilə müalicə zamanı dərmana qarşı rezistentliyin molekulyar mexanizmlərinin aydınlaşdırılmasında mühüm rol oynaya bilər. Bu mutasiyaların skriningi, IM-ə qarşı birincili və ya ikincili rezistentlik inkişaf etmiş XML pasiyentlərdə müvafiq TKİ-nin düzgün seçilməsinə, xəstəliyin proqnozunun müəyyən edilməsinə və fərdi müalicə

strategiyasının tətbiqinə imkan verəcəkdir. Xüsusilə, T315I mutasiyası olan pasiyentlərdə alternativ müalicə variantlarının nəzərdən keçirilməsi vacibdir.

4. CYP3A5*3 və CYP3A4*18 polimorfizmlərinin digər genetik mutasiyalara birlikdə müqayisəli təhlilinin aparılaraq XML-in inkişaf tendensiyasının müəyyənəşdirilməsi, xəstəliyin proqnozlaşdırılması və gedişatının monitorinqi zamanı nəzərə alınması tövsiyə olunur. Eyni zamanda, azərbaycanlı XML pasiyent və sağlam populyasiya qruplarında bu polimorfizmlərin spektri və rastgəlmə tezliyinin müəyyənəşdirilməsi üçün əldə edilən nəticələr digər onko-hematoloji xəstəliklərin yaranma riski və müvafiq target terapiyaların metabolizmasının öyrənilməsi zamanı faydalı ola bilər.
5. IM-ə və ikinci xətt TKİ-lərə qarşı yaranan rezistentlik zamanı ƏXA-ların, gen mutasiyalarının, ABL1 KD dəyişikliklərinin və sitoxrom P450 polimorfizmlərinin təyini, pasiyentlərin müalicə və monitorinq alqoritminə daxil edilməlidir. Bu yanaşma erkən müdaxilə və sümük iliği transplantasiyasına göstərişin vaxtında müəyyənəşdirilməsini təmin edəcəkdir.
6. Müalicəyə cavabın qiymətləndirilməsi və proqnozun təyində genetik və farmakokinetik markerlərə əsaslanan fərdi alqoritmlərin hazırlanması tövsiyə olunur. Belə alqoritmlərin hazırlanması vaxtında və düzgün müalicə taktikasının seçilməsinə, müalicənin effektivliyinin yüksəlməsinə, ÜSQ-nin artmasına və pasiyentlərin sağlamlığına gətirib çıxaracaqdır.

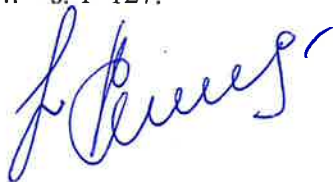
DİSSERTASIYANIN MÖVZUSUNA DAİR DƏRC OLUNMUŞ ELMİ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI

1. **Aypara Hasanova**, Chingiz Asadov, Aytan Shirinova, Gunay Aliyeva, Zohra Alimirzoyeva. Role of genetic factors in imatinib resistance of chronic myeloid leukemia: P53, RB1, ASS1 gene deletions, and chromosome 8 hyperdiploidy. Pathology - Research and Practice. 2025. – p. 1-5. *PubMed ID: 40156964; Impact Factor: 2.9*
2. **Aypara Həsənova**. Xroniki mieloid leykoz: BCR/ABL1 füzyon gen sayı mutasiyalarının və 8-ci xromosomun hiperdiploidiyasının xəstəliyin patogenezinə və imatinib müalicəsinə qarşı yaranan rezistentliyə təsiri. Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri. 2024. № 4. – s. 37-41.
3. **Aypara Həsənova**. Azərbaycanda imatinibə rezistent xroniki mieloid leykozlu pasiyentlərdə BCR/ABL1 kinaz domeni mutasiyaları ilə əlavə xromosom aberrasiyalarının assosiasiyası. SAĞLAMLIQ.az, 2024, – s. 72–86
4. **Aypara Hasanova**, Chingiz Asadov, Nigar Karimova, Aytan Shirinova, Gunay Aliyeva, Zohra Alimirzoyeva. Spectrum of BCR-ABL mutations in Azerbaijanian imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. Pathology & Oncology Research, 22 December 2023. – p. 01–11 *PubMed ID: 38188610; Impact Factor: 2.3*
5. Chingiz Asadov, Nigar Karimova, **Aypara Hasanova**, Bayram Bayramov, Ayten Shirinova, Zohra Alimirzoyeva. Association of CYP3A5* 3, CYP3A4* 18 & CYP2B6*6 polymorphisms with imatinib treatment outcome in Azerbaijani chronic myeloid leukaemia patients. Indian J Med Res 158, August 2023, – p. 151– 160.
PubMed ID: 37706370; Impact Factor: 4.2
6. Nigar Karimova, Chingiz Asadov, **Aypara Hasanova**, Bayram Bayramov, Ayten Shirinova, Zohra Alimirzoyeva. CYP3A5*3, CYP3A4*18 AND CYP2B6*6 Genotypes And Chronic Myeloid Leukemia Development In Azerbaijan. Advances in Biology & Earth Sciences, 2023, – p. 204–215.

7. Nigar Karimova, **Aypara Hasanova**, Bayram Bayramov. Preliminary study of CYP3A4*18 and CYP3A5*3 single nucleotide polymorphisms in an Azerbaijani population. Polymorphism, 2022. – p. 26–35.
8. **Həsənova A.B.** Xroniki mieloid leykoz zamanı xəstəliyin proqnozunun müəyyən edilməsi. SAĞLAMLIQ.az, 2020. s. 28–33.
9. A.A. Kərimov, M.S. Mahmudov, **A. B. Həsənova**, R.Ş. Əliyeva. Xroniki mieloproliferativ xəstəliklər zamanı JAK2 V617F gen mutasiyası və trombotik ağırlaşmalar. Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, 2017. – s. 101–103.
10. Əsədov Ç.D., **Həsənova A.B.**, Qurbanova E.M., Zamanova N.N., Qurbanova N.A. Ph-negativ xroniki mieloproliferativ xəstəliklərin diaqnostikasına müasir yanaşmalar. Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, 2017. – s. 161–166.
11. **Həsənova A.B.**, Qurbanova E.M., Zamanova N.N., Əsədov Ç.D. Xroniki mieloleykoz zamanı şiş hüceyrələrində genetik anomaliyalar (ədəbiyyat icmalı). Azərbaycan tibb jurnalı, 2000 – s. 102–106.
12. **Aypara Həsənova**. Tirozin Kinaz İnhibitoruna Rezistent Xroniki Mieloid Leykozlu Pasiyentlərdə Əlavə Xromosom Aberrasiyaları ilə BCR/ABL1 Kinaz Domeni Mutasiyalarının Assosiasiyası: Klinik Nəticə. “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının materialları. Bakı. 2024. – s. 114–122.
13. Aytən Şirinova, Çingiz Əsədov, **Aypara Həsənova** və b. Azərbaycanda Xroniki Mieloleykoz: Nailiyyət və Perspektivlər. “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının materialları. Bakı. 2024. – s. 136–142.
14. Əsədov Ç., **Həsənova A.**, Rəhimova N. Molekulyar-genetik müayinələr: XML-in açarı. “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının materialları, Bakı, 2019, – s. 130-149.
15. Əsədov Ç., Şirinova A., **Həsənova A.**, Əlimirzəyeva Z., Bağirov İ. O. Abbasova. Azərbaycanda xronik mieloid leykoz. “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq

- Konfransının materialları, Bakı, 2019, – s. 39-50.
16. **Aypara Həsənova.** Azərbaycanlı XML Xəstələrdə İmatiniblə Birinci Xətt Terapiyasına Verilən Cavabın Təhlili. “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının materialları. Bakı. 2024. – s. 178–179.
 17. Aytən Şirinova, **Aypara Həsənova**, Zöhrə Əlimirzəyeva və b. İlin Fəsilləri və Xroniki Mieloleykozla Xəstələnmə Arasında Assosiasiya. “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının materialları. Bakı. 2024, – s. 194.
 18. C. Asadov, N. Karimova, **A. Hasanova**, A. Shirinova. CYP3A5*3, CYP3A4*18 and CYP2B6 gene polymorphisms in chronic myeloid leukemia patients in Azerbaijan. Abstracts of the Xth International Eurasian Hematology Oncology Congress / Leukemia Research, (S1):S30 (1), 2019, – p. 85.
Impact Factor: 2.319
 19. Chingiz Asadov, Aytən Shirinova, **Aypara Hasanova**, Zohra Alimirzoeva. Evaluation of CML Distribution, Diagnostics and Treatment in Azerbaijan. The 2nd Annual Meeting of the International Academy for the Clinical Hematology (IACH), Paris, France \ September 19-21, 2019. Poster presentation.
 20. Chingiz Asadov, **Aypara Hasanova**, Aytən Shirinova, Nigar Karimova, Zohra Alimirzoeva. BCR-ABL gene ABL kinase domain mutations in imatinib resistant chronic myeloid leukemia patients from Azerbaijan. 24 Congress of the European Hematology Association, PB1920 Amsterdam, The Netherlands June 13 - 16, 2019. – p. 873–874.
 21. Chingiz Asadov, Aytən Shirinova, **Aypara Hasanova**, Zohra Alimirzoeva. Epidemiology of CML in Azerbaijan. Turkish Journal of Hematology, OP-006, 2019. – p. 34.
Impact Factor: 2.029
 22. C. Asadov, Z. Alimirzoeva, I. Bagirov, **A. Hasanova**, A. Shirinova, O. Abbasova. Organization of therapy of chronic myeloid leukemia (CML) in Azerbaijan: analysis and prospects. Abstracts of the IXth International Eurasian Hematology Oncology Congress / Leukemia Research, S1–S74, 2018. – p. 23.
Impact Factor: 2.319

- N.N., Qurbanova N.A., Rəhimova N.F., Əlimirzəyeva Z.X., Əsədov Ç.D. Hematologiyada sitokimyəvi müayinələr **(metodik vəsait)**. Bakı, 2019, (64). – s. 1–64.
24. Əsədov Ç.D., Əlimirzəyeva Z.X., Bağirov İ.Ə., **Həsənova A.B.**, və s. Xroniki mieloleykozun diaqnostikası və müalicəsi **(metodik vəsait)**. Bakı, 2015. – s. 1–49.
25. Əsədov Ç.D., **Həsənova A.B.**, Əlimirzəyeva Z.X. Hemoblastozlar zamanı xromosom pozulmaları **(metodik vəsait)**. Bakı, 2014. – s. 1–127.



Dissertasiyanın müdafiəsi 26 sentyabr 2025-ci il tarixində, saat 1100 Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.37 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ1106, Bakı şəhəri, Azadlıq pr. 155 (konfrans zal).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi Genetik Ehtiyatlar İnstitutunun rəsmi internet saytında (<https://www.genres.az>) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat 22 iyul 2025-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 07. 07. 2025

Kağızın formatı: A5

Həcm: 37955

Tiraj: 100