

ДО:
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД
№Р-109-40/21.01.2022 година.
НА ПРОФ. АЛБЕНА КЕРЕКОВСКА, ДМ
ЗА РЕКТОРА НА МУ-Варна
гр. Варна

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Маргарита Любенова Генова, дм
Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания - София

Относно:
ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД НА ТЕМА
„АНАЛИЗ НА РОЛЯТА НА ЦИРКУЛИРАЩИТЕ НЕУТРОФИЛНО-ТРОМБОЦИТНИ КОМПЛЕКСИ
КАТО РЕГУЛАТОРИ НА ТУМОР-ИНДУЦИРАНАТА НЕТОЗА ПРИ ИНДОЛЕНТНИ И АГРЕСИВНИ
НЕХОЧКИНОВИ ЛИМФОМИ”

за придобиване на образователната и научната степен „ДОКТОР” по направление 7.
Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност
„Хематология и преливане на кръв”

Научен ръководител – Проф. д-р Лиана Герчева-Кючукова, дм
Научен консултант – Проф. д-р Игор Резник, дмн

Д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева

докторант към

Катедра “Вътрешни болести”, Факултет „Медицина“, Медицински университет-Варна

УВАЖАЕМА Г-ЖО ПРЕДСЕДАТЕЛ НА НАУЧНО ЖУРИ,

Предоставям на Вашето внимание рецензия относно дисертационния труд за получаване на образователната и научна степен „доктор” от докторант Д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева съгласно изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет «Проф. Д-р Параскев Стоянов» - Варна във връзка със заповед №Р-109-40/21.01.2022 година на Директор дирекция „Учебна дейност“ за Ректора на МУ-Варна.

I. Кратки биографични данни за докторанта:

Д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева завършва висше образование магистър по медицина във Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” през 2014 год. Придобива медицинска специалност по Клинична хематология (2019 год.). Професионалното развитие на докторантката включва работа като лекар в Клиниката по хематология, УМБАЛ Св.Марина - Варна (от 2015 год), а от 2017 год. и като асистент към МУ-Варна.

д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева демонстрира интерес към научно-изследователска дейност и активно участва в над 20 национални и международни научни форуми. Общо е автор на над 10 научни публикации в български и чужди издания. През 2019 год. пеели финансиране на научно-изследователски проект на тема „Анализ на ролята на циркулиращите неутрофилно-

тромбоцитни комплекси като регулатори на тумор-индуцираната нетоза при В-клетъчни лимфопрлиферативни неоплазми“, резултати от изпълнението на който са включени в настоящия дисертационен труд.

По темата на настоящата докторантура д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева е публикувала 4 статии в научни издания – 2 в български и 1 в международно научни списания, 1 в английски научен сборник.

II. Обща оценка на дисертационния труд:

Представеният дисертационен труд е посветен на **актуален научно-медицински проблем**, какъвто представляват процесите на т.нар. „Нетоза“ - формиране и освобождаване на неутрофилни извънклетъчни структури (NETs), съставени от ДНК-хистонови комплекси и протеини, освободени от активирани неутрофили, описани в края на 90-те год., но дефинирани по-точно през 2004 год. NET имат ключовата роля във вродения имунен отговор, автоимунни заболявания и в други неинфекциозни патологични процеси (напр. нарушения на коагулацията, тромбоза, диабет, атеросклероза, васкулит). Напоследък голям брой доказателства сочат, че NET-структурите участват в прогресията, разпространението и рецидивването на неопластични процеси, както в животински модели, така и при онкологични пациенти. В допълнение, ролята на тромбоцитите в имунологичните процеси също е обект на интерес, а взаимодействията между неутрофили и тромбоцити и формирането на т.нар. platelet-neutrophil complexes (PNC) е с доказана роля в модулирането на широк спектър патологични процеси, активно участват в генерирането на NET-структури и участват в патогенезата на инфламаторни, неопластични и тромботични нарушения. Проучванията на факторите, обуславящи формирането на NET-структури и тромбоцитно-неутрофилните взаимодействия, както и клиничните й корелации са безспорно актуални и перспективни. Резултатите от тях биха дали светлина в разбирането на имунологичните механизми в хода на лимфомагенезата, но и биха предоставили теоретична база за бъдещи възможности за имунологично модулиране на Нетозата и клиничните й последствия.

Дисертационният труд, представен от докторант д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева **съответства на основните изисквания** на Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България:

Представената научна продукция в настоящия конкурс изпълнява минималните национални изисквания по чл.26 от ЗРАСРБ (ДВ, бр.30 от 2018 г., в сила от 04.05.2018 год.) и чл. 1а от ППЗРАСРБ (ДВ, бр.56 от 2018 г., в сила от 06.07.2018 год.) за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ в Област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ Професионално направление 7.1. Медицина (Таблица).

Група от показатели	Показател	Брой точки за „доктор“	Брой точки на д-р Шениз Юзеир-Салиева
А	1. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“	50	50
	ОБЩО ЗА ГРУПА „Г“	30	62.5
Г	7. Научна публикация и доклади в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация	60/n	30
	8. Научна публикация и доклади в научни издания в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани и редактирани колективни томове.	30/n	32.5

1. Дисертационният труд е представен във вид и обем от общо 166 страници, като съдържа: съдържание (5 страници); използвани съкращения (3 страници); изложение, структурирано в следните раздели - I. Въведение и литературен обзор (52 страници); II. работна хипотеза, цел и задачи (2 страници); III. изследователски материали и методи (13 страници); IV. резултати от проучването (47 страници); V. Дискусия (7 страници); основни изводи от проведените изследвания, заключения и приноси (4 страници); приложение (5 страници - формуляр за информирано съгласие за вземане, съхранение и анализ на проби от биологичен материал); списък с публикации по темата (1 страница); използвана литература (27 страници). Библиографията включва 299 печатни източника на английски език, 22.7% от които са от последните години (2017-2021 год.). Резултатите от проведените изследвания са онагледени с 47 фигури и 8 таблици.

Приложен е автореферат в обем от 57 страници, който отразява основните моменти на дисертацията и съдържа (1) списък на публикациите във връзка с дисертационния труд, който включва 4 публикации (2 на английски език и 2 на български език), от които 1 е в реферирано в Scopus издание и 1 в англоезичен сборник; (2) справка с оригиналните и потвърдителни приноси на докторанта.

2. Дисертационният труд показва, че докторант д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева притежава теоретични знания по своята специалност и способности за провеждане на изследвания, резултатите от които представляват принос в медицинската наука и практика.

2.1. Дисертационният труд съдържа **Литературен обзор**, който ясно показва добрата информираност на докторантката в обем от 52 страници, структуриран в няколко основни направления:

- Много кратък преглед върху лимфомите, класификацията и основните характеристики на индолентните и агресивни форми.
- Биологична функция на неутрофилите. Представени са основни аспекти както на вътреклетъчните процеси – фагоцитоза и дегранулация, така и на извънклетъчните, които включват описаното освобождаване на неутрофилни екстрацелуларни капани (NETs), като са обобщени известните данни относно:
 - двата описани до момента молекулярни механизма на образуване на неутрофилни извънклетъчни капани (NETs), единият от които е зависима от NADPH оксидаза и mtROS „независима от NADPH оксидаза“, или по-точно „зависима от митохондриите NETosis“.
 - ролята на интегрините и на сигналните пътища, въввлечени в процеса на образуване на NETs
- Представен е задълбочен преглед на NETosis като специфична форма на клетъчна смърт, различна от апоптозата, некроптозата, пироптоза, автофагия и вторична некроза – в т.ч. описание на основните етапи; условията, които могат да модулират процеса NETosis; фундаменталните различия между понастоящем описаните форми:
 - класическа (суицидна) NETosis, която води до клетъчна смърт;
 - витална (жизнена) NETosis, при която клетката запазва не само жизнеспособност, но и много от ефекторните си функции.
- Специално внимание е отделено на регулаторната роля на неутрофилите и тромбоцитите в тумор-индуцирана NETosis, с което докторантката навлиза по-дълбоко в проблема, на който е посветен дисертационният труд. Това определено е актуален аспект на разработката, основаващ се на новооткритата през последните години роля на неутрофилите при неопластичните заболявания и тромбоза в допълнение към известното им участие във възпалителните процеси; ролята на освободените от тромбоцитите фактори, които стимулират

туморната ангиогенезата и метастазирание; както и на взаимодействията на тромбоцити и неутрофили при тумор- индуцирана NETosis.

- Съществен аспект на разглежданите данни представлява високият риск от тромбоза при злокачествените заболявания и връзката между тумор-асоциираната артериална и венозна тромбоза, от една страна, и тромбоцитите, неутрофилите и освободените от тях NETs – от друга.

- В опит за изчерпателност, докторантката представя обобщени данни за участието на NETosis в патогенезата на различни заболявания (инфекциозни и неинфекциозни възпалителни, автоимунни, онкологични и хематологични). Представени са проучвания, при които детайлно е описано участието на NETs в развитието на хематологичните неопластични заболявания, ролята им за туморната прогресия, клетъчната пролиферация и миграция при лимфоми; свързания с тях по-висок тромботичен риск.

- Образуваните комплекси между неутрофилите и тромбоцитите (неутрофилно-тромбоцитна комплекси - PNC) имат съществена роля в модулирането на различни взаимоотношения процеси, необходими за регулирането на вътреклетъчния баланс и са предмет на отделен преглед. Разгледани са основните механизми на тяхното образуване, последващите ефекти от това взаимодействие и участието им в патогенезата на различни видове заболявания - хронични възпалителни, автоимунни, белодробни и сърдечно-съдови заболявания, а специално внимание е отделено на малигнените хемопатии.

Анализът на представените в обзора данни позволяват на д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева да формулира хипотезата, че съществува силно предполагаема връзка между циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси и механизмите на тумор-индуцираната нетоза, участващи в развитието, прогресията и тромботичните усложнения на Неходжкиновите лимфоми, както и необходимостта от допълнителни изследвания за успешното прилагане на познанията за NETs в клиничната практика и превръщането им в обещаваща терапевтична стратегия при лечението на малигнените хемопатии. Хипотезата е солидно подкрепена, с изключение на избора на включените в проучването биомаркери (IL-10 и VEGF), който остава без ясна аргументация в обзора на литературата. Това би могло да е повод за допълнителен научен обзор, който безспорно би представлявал интерес за хематологичната аудитория.

Докторантката ясно формулира целта на проучването - да се определи ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси (PNC) като регулатори на тумор-индуцираната нетоза и като потенциални, предиктивни биомаркери за развитието, клиничната изява, прогресията и ефективността на провежданото лечение при пациенти с индолентни и агресивни лимфоми. За постигането ѝ са формулирани и конкретните задачи: сравнителен анализ на нивата на PNC, изследвани *in vivo* и *in vitro* (след стимулация с ADP и PMA) при пациенти с индолентни и агресивни лимфоми; както и на изходните нива към диагностицирането спрямо пост-терапевтичните; корелация между нивата на PNC и различни клинични-лабораторни характеристики, стадия на заболяването, рисковия профил на пациента, терапевтичния режим, степента на терапевтичния отговор, туморната прогресия и преживяемост, биомаркери (IL-10 и VEGF) и риска от тромботични усложнения преди, по време и след провеждане на лечение.

2.2. Представените от докторант д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева **Материали и методи** са подбрани в съответствие с поставената цел и основни задачи. Дисертационният труд се основава на изследването на общо 90 новодиагностицирани пациенти с агресивни и индолентни лимфоми, както и на 20 здрави контроли. Разделът не съдържа характеристиката на пациентската кохорта, но това детайлно е представено в раздела за резултати. Не така стои въпросът с контролната група здрави лица, за които на практика липсва каквато и да е информация.

В допълнение към класическите клинични и лабораторни методи, дисертационният труд включва адекватно подбран за изпълнение на поставените задачи набор от специфични методи на изследване:

- Детайлно и прецизно е представен флуоцитометричният метод, чрез който са определени нивата на неутрофилно-тромбоцитните комплекси (PNC). Пояснено е, че неутрофилните гранулоцити се гейтират по CD15 APC/SSC, но на представената фигура №6 е показано гейтиране по CD45 PerCP/SSC. Фигура #6 се нуждае и от допълнителни пояснения за представените проби – възможно нестимулирана и стимулирана, без да става ясно дали това е така и коя проба на кой плот е демонстрирана. Това е съществен пропуск, защото представлява методичната основа, на която е стъпил целият анализ в дисертацията.

- Определени са едновременно серумните нива на IL-10 чрез ELISA имуноен метод. Представени са прецизно методичните стъпки съгласно инструкциите на производителя, което е ценен материал за други докторанти или изследователи. Но, в допълнение, бих препоръчала също така кратко да се представя принципа и същността на използваните методи, което ще позволи по-ясно разбиране на същността на извършените изследвания.

- Материал от костно-мозъчни биопсии е използван за еднократно полу-количествено имунохистохимично определяне на VEGF (vascular endothelial growth factor) като маркер за ангиогенеза.

- Използван е пакет от статистически методи за анализ на дискретни и непрекъснати величини. Адекватно са указани диапазоните на стойностите на корелационния коефициент R, които демонстрират силата на евентуално утвърдена корелация.

2.3. Дисертационният труд представя **Научни резултати**, описани коректно, онагледени с графики и таблици, както следва:

- Представени са основните характеристики на пациентите, включени в проучването, както и подходите за групирането им по различни характеристики за целите на последващия анализ. Данните са представени в структуриран табличен вид и предоставят реален разрез на пациентите с индолентни и агресивни лимфоми в един голям клиничен център по отношение на основните демографски и клинично-лабораторни параметри, терапевтични подходи и клиничен изход, както и на честотата на тромботични инциденти.

- Проведен е сравнителен анализ между нивата на PNC, изследвани in vivo и in vitro след стимулация (ADP и PMA) при пациенти с индолентни и агресивни НХЛ. Установена е значима разлика между нивата на PNC преди и след стимулация с агонисти (ADP и PMA) при двете изследвани групи лимфоми, което много добре е демонстрирано в Таблица №6, независимо от малко неясните пояснения в текста. Увеличените нива с 11.8 пъти се отнасят до промяната след стимулация на проба в EDTA с PMA. Не се коментират другите промени. Обобщените в таблицата данни, обаче, ясно демонстрират завишението след стимулация независимо от използвания антикоагулант, и при двата агониста. Независимо, че не се вижда разлика между групата на пациентите с индолентни и с агресивни лимфоми, детайлният анализ показва някои специфични зависимости, добре онагледени на приложените фигури: най-високи стойности на PNC% EDTA при болни с MCL и най-ниски - при LPL; най-високи стойности на PNC% ACD при болни с SLL и най-ниски - при LPL; най-високи нива на PNC% PMA и PNC% ADP при болни с PBL и отново най-ниски - при LPL. Малкият брой пациенти в отделните субкатегории не позволява достоверен сравнителен анализ на промените след стимулация в конкретните субтипове, което би могло да бъде интересен материал за дискусия и може да залегне в бъдещи проучвания.

В допълнение, 1) Терминологично, вместо “изследване *in vivo* и *in vitro* след стимулация”, бих препоръчала “изследване без и след *in vitro* стимулация”, защото формално и двете изследвания са проведени в *in vitro* лабораторни условия; 2) Не са представени резултати след стимулация на проби от здрави контроли; 3) Цифровите данни в таблица №6 не насочват към формулираното като №2 обобщение, че “Пациентите с агресивни НХЛ имат значимо по-високи нива на PNC% *in vivo* и *in vitro* след стимулация с ADP и PMA в сравнение с индолентните НХЛ”. Стойностите на P-величината са >0.05 при всички съпоставки между двете категории лимфоми.

- Проведен е сравнителен анализ между нивата на PNC, изследвани преди и след лечение при пациенти с индолентни и агресивни НХЛ. За определяне на прагови стойности, отграничаващи здравите контроли и пациентите с лимфоми е използван ROC curve анализ, като PNC% EDTA е показала най-добри показатели за чувствителност и специфичност. Резултатите показват, че лечението води до общо умерено повишаване на нивата на PNC, но субанализът установява съществени различия в зависимост от клиничната агресивност на лимфома. Имуно/химиотерапия корелира с понижаване на нивата на PNC при пациентите с агресивни лимфоми (в т.ч. MCL, DLBCL), докато при тези с индолентни (в т.ч. SLL, LPL) – стойностите на PNC след лечение са значимо по-високи, вкл. и след стимулация с ADP.

В допълнение, 1) Установената прагова стойност 1.76 PNC% EDTA не е използвана за повечето анализи и съпоставки (напр. какъв дял от пациентите са под тази прагова стойност и как това се променя след лечение; сравнителен анализ на относителния дял пациенти под праговата стойност в отделните категории и т.н.); 2) Не е представен директен сравнителен анализ на промените в групата с агресивни и с индолентни лимфоми; 3) Не са проведени анализи, които да покажат как категорията на индолентните лимфоми, които съставляват 46.7% от изследваните пациенти и демонстрират по-слабо покачване на стойността на PNC% след лечение (4.0685 vs 4.1382) спрямо степента на намалението при агресивните, които са 53,3% от кохортата (4.7807 vs 3.6327), имат определящо значение за цялостната тенденция.

- Проучени са корелациите между нивата на PNC и основни клинично-лабораторни показатели. Данните показват, че пациентите с по-високи нива на PNC се отличават със значимо по-високи стойности на абсолютен неутрофилен и тромбоцитен брой, по-висока честота на органомегалия и по-ниски нива на хемоглобина. Не са намерени значими корелации с основните демографски показатели, B-симптоматиката, пролиферативната активност, екстрамедуларната изява и инфекциозните усложнения.

В допълнение, 1) Най-ниски стойности на хемоглобина се установени при пациенти с LPL, които се отличават и с най-ниски стойности на PNC. Интерес би представлявал субанализ на корелацията между нивата на хемоглобина и PNC в тази нозологична категория. 2) Липсата на корелация между PNC% и Ki-67 не изключва значими асоциации в отделни нозологични категории, в които показателят за пролиферативна активност има доказана прогностична роля (напр. при MCL). В тази връзка допълнителен субанализ също би могъл да внесе допълнителна светлина по проблема.

- Проучени са корелациите между нивата на PNC и стадия на заболяването, рисковия профил на пациентите и терапевтичния режим. Получените резултати ясно показват правопрпорционална зависимост между PNC% и III-IV КС, независимо от клиничната агресивност на лимфома. Правопрпорционална е зависимостта и с IPI прогностичния риск, като това е изцяло за сметка на агресивните лимфоми.

В допълнение, неясно остава провеждането на анализ на връзката между PNC% и вида терапевтичен режим. Такъв анализ би имал смисъл, ако се анализират пост-терапевтичните нива на неутрофилно-тромбоцитните комплекси в опит да се проучи потенциалното модулиращо значение на терапевтичните агенти. PNC към диагнозата по никакъв начин не са били подложени на въздействие от стана на противотуморните средства.

- Проучени са корелациите между нивата на PNC и терапевтичния отговор и клиничния изход на заболяването на 1-вата година. Интерес представляват получените резултати, че по-високи стойности на PNC% се наблюдават при неблагоприятен клиничен ход – клинична прогресия и по-ниска едногодишна преживяемост. В допълнение, работата по задача №5 (анализ на връзката между PNC и R-IPI) частично преповтаря №4 (анализ на връзката между PNC и IPI).

- Проучена е ролята на PNC за риска от тромботични усложнения в различните етапи на заболяването. Очаквано, проучването демонстрира макар и умерена до слаба зависимост между PNC% и тромботичните усложнения преди началното и след проведено лечение. Освен установената зависимост за цялата изследвана група, нивата на PNC% имат силна правопрпорционална зависимост между тромбоцитния брой при пациентите с анамнеза за тромботични усложнения преди началното лечение.

Забележки и коментари: Наблюденията относно тромботичния риск при Плазмобластен лимфом (PBL) се основава само на 1 пациент и това не дава възможност за категоричност на формулирания извод.

- Проучена е връзката между PNC и нивата на избрани биомаркери – серумни нива на IL-10 и експресия на VEGF в костномозъчни биопсии. Изследвани са нивата на IL-10 при пациенти и при здрави контроли, на базата на което са построени ROC криви и докторантката дефинира прагова стойност 4.76 pg/ml, която дискриминира нивата при пациенти и при здрави контроли и е залегнала в по-нататъшните анализи. Данните от проучванията показват интересно разпределение – пациентите с агресивни лимфоми, при които IL-10 < праговата стойност имат по-високи стойности на PNC% спрямо пациентите с IL-10 > праговата стойност. За разлика от тях, пациентите с индолентни лимфоми, при които IL-10 < праговата стойност имат значимо по-ниски стойности на PNC% спрямо пациентите с IL-10 > праговата стойност.

Аналогично, чрез ROC криви, е определена праговата стойност от 112.5 относно експресията на VEGF. При агресивните НХЛ е установена обратнопропорционална зависимост между нивата на PNC % и на VEGF, а при индолентните НХЛ – по-високата експресия на VEGF корелира с високи нива на PNC%.

2.4. В представения раздел **Дискусия** д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева прави анализ на данните от собствените изследвания и тези на други изследователски групи, намерени в литературните източници, което ѝ позволява да формулира обобщения и **Изводи**, по отношение на:

- по-високи нива на PNC, преди и след стимулация, при пациенти с агресивни лимфоми, което се свързва с по-неблагоприятен клиничен ход.
- понижаване на нивата на PNC след лечение на пациенти с агресивни лимфоми;
- връзката между PNC, абсолютния неутрофилен брой и броя на тромбоцитите, а всички те – израз на активност на лимфома;
- връзката между високите нива на PNC и анемията;
- модулиращата роля на PNC по отношение на клиничната изява, рисковия профил, прогнозата и терапевтичния отговор при лимфопролиферативните неоплазии;

- зависимостта с тромботичните изяви, което поставя въпроса за антитромботична профилактика по време на лечението им;
- високи стойности на PNC при по-високи нива на IL-10 и на VEGF при пациентите с индолентни НХЛ, свързано с по-ранната генерализация на туморния процес при тази група лимфоми.

2.5. Приемам следните формулирани от д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева **Приноси**, обособени в две основни групи:

Оригинални приноси: за първи път в нашата страна е проведено изследване на нивата на PNC, IL-10 и VEGF при представителна група пациенти с клинично агресивни и индолентни лимфоми и е оценена връзката с основни клинично-лабораторни показатели, “рисковия профил”, стадия на заболяването и клиничния изход, като е установена значима неблагоприятна асоциация между високите нива на PNC и едногодишната преживяемост.

Относно дефинирането на оригинални приноси имам следната принципна забележка: При формулирането на приноси е важно да се отбележи фактът, че за първи път е проведен определен анализ, но и да се дефинира с какво ново (напр. факт, корелация, основание за формулиране на хипотеза и т.н.), неизвестно до момента, съответното проучване е допринесло за обогатяване на теоретичното познание или медицинската практика. Неутрофилно тромбоцитната комуникация е интензивно проучвана при различни патологични процеси и неоплазии, но установената в настоящото проучване асоциация с оценката на клиничния ход и изход е същинският оригинален принос на докторантката, който би могъл да повлияе посоката на по-нататъшните научни изследвания и в последствие – евентуално и клиничната практика.

Потвърдителни приноси: потвърдени са (1) асоциациите между високите нива на PNC и клиничната изява, туморната прогресия и терапевтичния отговор при пациенти с лимфоми; (2) ролята на PNC като предиктор на тромбоза при пациенти с лимфоми, (3) правопрпорционалната зависимост на PNC с IL-10 и VEGF.

Приемам без забележки.

III. Препоръки и забележки.

- Част от забележките и препоръките са изложени в съответните раздели.
- Не е спазен единен стандарт при изписване на литературните източници.
- Тези констатации не променят труда по същество, който разработва актуален научно-медицински проблем и има съществени приноси в познанието с потенциал за бъдещи проучвания и приложения. Надявам се настоящите забележки и препоръки да бъдат полезни за по-нататъшните проучвания на докторантката, която демонстрира сериозна заявка за бъдеща научно-изследователска кариера.


IV. Заключение.

В заключение, представеният дисертационен труд на д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева - докторант към Катедра "Вътрешни болести", Факултет „Медицина“, Медицински университет-Варна, на тема „ АНАЛИЗ НА РОЛЯТА НА ЦИРКУЛИРАЩИТЕ НЕУТРОФИЛНО-ТРОМБОЦИТНИ КОМПЛЕКСИ КАТО РЕГУЛАТОРИ НА ТУМОР-ИНДУЦИРАНАТА НЕТОЗА ПРИ ИНДОЛЕНТНИ И АГРЕСИВНИ НЕХОЧКИНОВИ ЛИМФОМИ ” представлява собствена разработка на докторанта по актуален научно-медицински проблем, структуриран и оформен съгласно изискванията. Дисертационният труд с приложените към него научни публикации демонстрира познанията и възможностите за научно-изследователски проучвания на докторанта и отговаря на критериите на Закона за развитието на академичния състав в Република България и правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Варна.

На базата на гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на почитаемото Научното жури да присъди образователната и научна степен "ДОКТОР" по направление 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност „Хематология и преливане на кръв" на **ДОКТОРАНТ Д-Р ШЕНИЗ МУСТАФА ЮЗЕИР-САЛИЕВА.**

Изготвил рецензия:

15.02.2022 год.



проф. д-р Маргарита Любенова Генова, дм
СБАЛХЗ - София