



РЕЦЕНЗИЯ

От: Проф. Д-р Веселина Горанова-Маринова, дм

Ръководител секция „Хематология“, Първа катедра по вътрешни болести

МФ, МУ-Пловдив

Външен член на научно жури според заповед № Р-109-40/ 21.01.2022 г

на Ректора на МУ-Варна

Относно: процедура за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“

Област на висшето образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1. „Медицина“

Научна специалност: „Хематология и преливане на кръв“

Автор: Д-р Шениз Мустафа Юзеир - Салиева, асистент в УС по хематология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет - Варна

Форма на докторантурата: редовна

Научна организация: Медицински Университет - Варна

Тема: „Анализ на ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси като регулатори на тумор-индуцираната нетоза при индолентни и агресивни Нехочкинови лимфоми“

Научен ръководител: Проф. Д-р Лиана Герчева – Кючукова, дм

Научен консултант: Проф. Д-р Игор Резник, дмн

1.Общо представяне на процедурата. Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ в МУ-Варна, Правилника на МУ-Варна за развитие на академичния състав, чл.7, ал. 2 от ЗРАСРБ и правилника за неговото приложение и включва всички необходими документи. Представени са заповедите за зачисляване и отчисляване, протоколите от разширени катедрени съвети и положен изпит докторантски минимум, които отразяват всички етапи от развитието на докторанта включително Дисертация и Автореферат. Етапите на докторантурата



са спазени, няма промяна на първоначалната тема и научния ръководител. Изследването е одобрено от комисията по научна етика на МУ-Варна. Към комплекта материали са приложени списък и копия на публикациите, свързани с дисертационния труд. ***Процедурата по докторантурата е спазена.***

2. Представяне на докторанта. Д-р Шениз Юзеир завършва висше образование „медицина“ в Медицински университет – Варна през 2014г. Има специалност по клинична хематология от 2019г. От 2017г е асистент в УС по хематология, Втора катедра «Вътрешни болести» на Му-Варна. От 2020г работи като лекар – специалист по клинична хематология в Клиника по клинична хематология на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна. ***Докторантът има теоретични познания, практически опит, допълнителни квалификации и насочени научно-практически интереси в областта на докторантурата.***

3. Актуалност на тематиката и познаване на проблема. В своята дисертация д-р Ш.Юзеир разработва интересен, важен, и непроучен в страната проблем на съвременната хематология - т. нар „нетоза“ - клетъчната програма за формиране на неутрофилни екстрацелуларни мрежи (NETs), която участва в редица патологични процеси, включващи тромбообразуване, туморно метастазиране, туморна прогресия и др. Проучена е ролята на platelet-neutrophil complexes (PNC), които инициират поредица от реакции, осъществявани на клетъчно и молекулярно ниво и участват активно в генерирането на нетозата. В научната общност се дискутира хипотезата за предполагаема връзка между циркулиращите PNC и механизмите на тумор-индуцирана нетоза, участващи в развитието и прогресията на Нехочкиновите лимфоми. В процес на проучване в световен мащаб е ролята на нивата на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси при лимфопролиферативните неоплазии, като допълнителна възможност за подобряване на оценката на прогностичния риск, риска от тромботични усложнения и избора на адекватно лечение. През 2012 г. за понятието NETosis се включва в първата ревизирана стройна класификация за клетъчна смърт, където се приема като специфична нейна форма, различна от апоптозата, некроптозата, пироптоза, автофагия и вторична некроза. В България този научен проблем не е разработван, няма публикации по темата, а в международен план публикациите са също малко. Всичко това дава основание на докторанта за разработване на настоящия



дисертационен труд. *Темата на дисертационният труд е важна, актуална и с голямо клинично значение.*

4. Структура, оформление и онагледяване на дисертационния труд. Дисертационният труд на Д-р Шениз Юзеир е представен в обем 166 стандартни страници и съдържа всички необходими структурни елементи. Онагледен е с 8 таблици и 47 фигури, които са достатъчно информативни. Цитирани са 299 литературни източника, подбрани целенасочено. Задължителните раздели на научния труд са професионално разработени, като е спазено приемливо съотношение между тях. Използван е ясен и точен, граматически верен български език.

4.1. Литературен обзор. Литературният обзор е изложен на 50 стандартни страници, задълбочено и насочено по научния проблем. Изложението започва с общо представяне на хетерогенната група НХЛ, механизмите на диференциация на Т-Ly и В-Ly и тяхната малигнена трансформация. Разгледани са ролята на неутрофилите и NK - клетките във фагоцитозата и формирането на NETs, биохимичните, метаболитни и молекулярни механизми за тяхната активация, значението на междуклетъчното сигнализиране. Посочено е мястото на нетозата в съвременната класификация за клетъчна смърт като специфична нейна форма и са разгледани в три отделни фази механизмите, по които тя участва в клетъчната смърт. Д-р Юзеир разглежда детайлно класическата суицидна форма на нетозата, при която разкъсването на плазмената мембрана води до освобождаването на NETs и виталната нетоза, при която неутрофилите запазват своята жизнеспособност и естествените си фагоцитни функции. Посочва различията в двете форми, по отношение на бързата ефекторна реакция при виталната форма, везикуларният механизъм за образуване на NETs без необходимост от фармакологична стимулация и сигнална трансдукция което е нужно при класическата. Задълбочено е представено значението на тромбоцитите, неутрофилите и освободените от тях NETs за развитието на тумор-индуцирана артериална и венозна тромбоза при злокачествените заболявания. Относно лимфопролиферативните заболявания, Д-р Юзеир обективно се посочва, че в световната литература PNC не са изучени детайлно, но се предполага тяхната значима роля в развитието и на Нехочкиновите лимфоми. Докторантът посочва неизясненото значение на тези маркери като показатели за клиничната изява, рисковия профил, туморната прогресия,

ефекта от проведеното лечение и продължителността на клиничната ремисия при пациентите с индолентни и агресивни НХЛ. *Литературният обзор завършва с обобщение, което дава мотивирано основание за формулиране на научна хипотеза, ясна цел и задачи.*

4.2. Цел и задачи. Целта на дисертационния труд на Д-р Ш. Юзеир е да се дефинира 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 НХЛ. *Тя е точно и ясно формулирана и с логично поставени 7 основни задачи.*

4.3. „Материали и методи“. Разделът „Материал и методи“ е изложен на 15 стандартни страници. Научното изследване е проспективно м. май 2020 - м. 10.2021г върху 90 пациенти и 20 здрави контроли. Венозна кръв за определяне нивата на циркулиращите PNC е вземана при здрави контроли (n=20) и всички пациенти (n=90) изходно, а при тези, лекувани с химиотерапия или имуно-химиотерапия (n=83) и след 6-тия месец от лечението (втора, контролна кръвна проба). Последователно и компетентно са изложени рутинните методи за диагностика и стадиране. Прецизно са описани специфичните методи на научното изследване - определянето на нивата на PNC по метода на Mauler с модификации, което е представено на 1 фигура; определянето на серумните нива на IL-10 и определянето на VEGF в материал от костен мозък, получен чрез трепанобиопсия. Анализът на данните е проведен с добре подбрани методи на класическата статистика, които позволяват получаване на обективни резултати. *Приемам напълно и без забележки раздел „Материал и методи“ .*

4.4. Раздел „Резултати“ е представен на 47 стандартни страници. Изложението на раздела е подробно и е представено прегледно на таблици, фигури, графики и диаграми. Логично е следвана последователността на поставените задачи според които са оформени съответните подраздели. Докторантът представя изчерпателна демографска и клинично - лабораторна характеристика на изследвания контингент, разделен в група индолентни и група агресивни лимфоми, като са обективизирани



разликите между тях в прогностичен аспект. Въпреки, че тези различия са добре известни и общоприети, представянето им в дисертацията на Д - р Ш. Юзеир носи достоверност що се касае до характерна биология и еволюция на изследваните групи пациенти с индолентни и агресивни лимфоми. В допълнение към сравнителния анализ на групите в изследвания контингент Д-р Юзеир установява достоверно преобладаване на тромботичните инциденти при пациентите с агресивни лимфоми преди и след проведена химиотерапия. Същността на научното изследване започва с определяне нивата на PNC *in vivo* и *in vitro* след стимулация (ADP и PMA) в клиничната и контролната група. С голямо информативно значение са резултатите за понижаване на нивата на PNC%EDTA при агресивните лимфоми след лечение и повишаването им при индолентните лимфоми. В допълнение докторантът намира обратнопропорционална зависимост между средните стойности на PNC% и нивото на хемоглобина, както и правопрпорционална зависимост с абсолютния неутрофилен брой (ANC) и броя тромбоцити. Като резултат с изключително важно клинично значение оценявам данните за значимо по-високите нива на PNC% в напреднал клиничен стадий, при прогресия на заболяването и при болни с кратка преживяемост.

В изпълнение на задача 6, Д-р Юзеир установява умерена корелация между PNC% и тромботичните усложнения преди началното лечение като при 16.8 % от пациентите тромботичните усложнения се свързват с по-високи нива на PNC%. Считаю, че за достоверното изпълнение на тази задача е необходимо да бъдат представени данни за анамнеза за тромбоемболични усложнения, техния брой, локализацията вкл към момента на провеждане на научното изследване, лабораторни данни за коагулационния статус и прием на медикаменти с антиагрегантен или антикоагулантен ефект. В раздел „Обсъждане“ е посочено „3 случая на БТЕ и 2 на ОМИ“, но научното изследване би било по-обективно ако тези данни се представят в раздел „Резултати“

В своя дисертационен труд Д-р Юзеир изследва нивата на IL-10 и VEGF в зависимост от PNC %, като установява положителна корелация между тях при индолентните лимфоми и отрицателна при агресивните. Тези данни са интересни, подобен анализ не провеждан в страната и резултатите повишават стойността дисертационния труд.



Критична бележка към раздел „Резултати“ е това, че докторантът работи основно с относителни дялове, като общоприета практика е да се посочват и абсолютните стойности.

Направените критични бележки, основно по изпълнението на задача 6, те намаляват стойността на дисертацията. Приемам получените резултати. Като оригинални резултати с важно практическо значение отбелязвам данните за значимо по-високите нива на PNC% при пациенти с НХЛ в напреднал клиничен стадий, при прогресия на заболяването и при болни с кратка преживяемост

4.5. Раздел „Обсъждане“. В 7 стандартни страници докторантът анализира получените собствени резултати, обсъжда тяхното значение и ги сравнява с тези на други авторски колективи. Установените различия с данните от други научни разработки, авторът обяснява аргументирано и с конкретни факти, а в някои случаи посочва обективно липсата на данни за сравнение в литературата. В подкрепа на резултатите на Д-р Юзеир за повишени нива на PNC при напреднали клинични стадии, агресивен ход, рецидиви и кратка преживяемост са цитирани данните на други авторски колективи. Д-р Юзеир обсъжда задълбочено прокоагулантната роля на PNC и асоциирането на високите нива на PNC с висок риск от артериални, венозни и микроваскуларни тромботични събития на фона на тяхното отражение в световната литература, както и прокоагулантната роля на тези лекарства.

При изследване на корелацията между нивата на PNC и нивата на тумор индуцираната патологична цитокинова секреция, в случая определяна чрез IL-10, Д-р Юзеир намира значими статистически зависимости, които имат своето потвърждение и в публикацията на Guney N et al, 2009. Достоверно по-високите нива на VEGF при НХЛ в сравнение със здравите контроли и по-високите стойности при пациентите с индолентни НХЛ, намерени от докторанта като основен маркер за степента на костно-мозъчна ангиогенеза, са съобщени в литературата от Ozbudak I. N. et al, 2011. Раздел „Обсъждане“ завършва с логично заключение, което обобщава, че високите нива на PNC се свързват с неблагоприятна прогноза и играят ролята на независим, негативен прогностичен фактор върху биологичната активност на лимфома. Те моделират



клиничното протичане, терапевтичното повлияване и в повечето случаи скъсяват преживяемостта на пациентите ***Приемам раздел „Обсъждане“ без забележки.***

4.6. Изводите са 9 на брой и ясно следват поставените цел и задачи като са логично формулирани според получените резултати. Най-важен от клиничен аспект е изводът, че високите нива на PNC модулират клиничната манифестация, рисковия профил, прогнозата и терапевтичния отговор при лимфопрролиферативните неоплазии, както и че високите нива на PNC, IL-10 и VEGF са независими прогностични фактори в развитието на двете групи НХЛ. ***Съгласна съм с така формулираните изводи.***

4.7. Книгопис. Библиографията обхваща 299 литературни източника, от които 18.4% са от последните пет години. Тези данни свидетелстват за актуалността на проблема и изследователски интерес върху тематиката през последните години. ***Нямам забележки.***

5. Оценка на приносите на дисертационния труд. Научният труд завършва с представянето на приноси които имат научен, както и подчертано научно-приложен характер. Пет от приносите са с оригинален характер и три с потвърдителен. ***Приемам изложените приноси.***

6. Лично участие на докторанта. Докторантът има лично участие във формулирането на научната идея, събирането на материала и дизайна на проучването. Лично е участието й в обобщаването и статистическата обработка на данните и анализа на получените резултати. Изводите и приносите са също изведени с участието на Д-р Ш.Юзеир. ***Докторантът има основно лично участие в разработването на дисертацията.***

7. Съответствие с минималните национални изисквания и изискванията на МУ-Варна за присъждане на образователната и научна степен „доктор“. Общо представените за рецензиране публикации са 4, във всички дисертантът е първи автор. Една от публикациите е сп „Хематология“ - официалното издание на БМСХ, която е реферирана и индексирана в международните научни база-данни Scopus и/или Web-of-Science ; три от публикациите са в международни реферирани списания без IF. Според представения списък от публикации по темата, докторантът напълно изпълнява критериите, необходими за придобиване на



образователна и научна степен „Доктор“ според ПРАС на МУ -Варна, ЗРАСРБ и правилника за неговото приложение.

Заклучение. Дисертационният труд на асистент Д-р Шениз Юзеир - Салиева отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ-Варна за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“. Темата на дисертационния труд не е разработвана в България, а част от проблемите в нея са все още обект на дискусия в международен мащаб. Приносите на дисертацията имат научен и подчертано научно-приложен характер, което е добра основа за допълнителна риск - старификация на пациентите с НХЛ. В дисертационния труд на Д-р Шениз Юзеир - Салиева проличават изградени качества за анализ и синтез на научна информация, способност за формулиране на изводи и изграждане на научни хипотези. Проличават задълбочени научни познания и практически умения по специалността „Хематология и преливане на кръв“. Давам своята положителна оценка за дисертационния труд на тема **„Анализ на ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси като регулатори на тумор-индуцираната нетоза при индолентни и агресивни Нехочкинови лимфоми”** и предлагам на уважаемото научно жури да гласува „За“ присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ на Д-р Шениз Мустафа Юзеир -Салиева.

14.02.2022г

Изготвил рецензията.....

/Проф. Д-р Веселина Горанова-Маринова, дм/