

**Становище**

**от**

**Доц. Д-р Илина Димитрова Мичева, дм**

**Началник клиника по Клинична хематология,**

**УМБАЛ "Св. Марина" ЕАД, Варна,**

**Ръководител УС по Хематология към Втора катедра по Вътрешни болести,**

**Медицински Университет-Варна**

**Вътрешен член на Научно жури за присъждане на ОНС „Доктор“**

**Относно:** Проект на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен "Доктор"

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

**Професионално направление:** 7.1. „Медицина“

**Докторска програма:** „Хематология и преливане на кръв“ 03.01.39

**Автор:** д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева- асистент при Катедра "Вътрешни болести II", УС „Хематология“; Медицински Факултет, Медицински Университет - Варна

**Форма на докторантурата:** редовна форма на обучение

**Катедра:** Втора катедра по Вътрешни болести, УС по Хематология

**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, д.м.



**Изготвил становището:** доц. д-р Илина Димитрова Мичева, дм, Началник клиника по Клинична хематология, УМБАЛ “Св. Марина“ ЕАД, Варна, Ръководител УС по Хематология към Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

Със заповед № Р-109-40/21.01.2022 г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина по протокол № 58/14.01.2022 г. съм избрана за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Шениз Мустафа Юзеир-Салиева. На основание протокол № 1/ 26/01/2022 г. съм определена да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор”.

**Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:**

д-р Шениз Юзеир-Салиева завършва медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна с отличен успех през 2014 г. От 2015 г. е лекар в Клиника по Клинична хематология на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна, а от 2017 година - асистент на студенти АЕО към Медицински Университет Варна – Катедра „Вътрешни болести II“, УС „Хематология“. През 2020 г. придобива специалност по Клинична хематология. През 2018 г. е зачислена със заповед на Ректора на МУ-Варна (№ Р-109-38/15.01.2018) като докторант в редовна форма на обучение към II-ра катедра по Вътрешни болести, УС по Хематология при МУ-Варна с тема на дисертационния труд „Анализ на ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси като регулатори на тумор-индуцираната нетоза при индолентни и агресивни неходжкинови лимфоми“. Докторантът е участвал в редица следдипломни обучения и обмени у нас и в чужбина. Има участия в международни и национални форуми с основен акцент върху Неходжкиновите лимфоми. Член е на Българско сдружение по хематология и ЕНА.

**Актуалност на дисертационната тема:**

Образуването на комплекси, наречени platelet-neutrophil complexes (PNC), има ключова роля в модулирането на широк спектър патологични състояния, както на вродената, така и на придобитата имунна системи. PNC участват в патогенезата на възпалителните процеси, злокачествените заболявания и тромботичните усложнения.



различни заболявания (хронични възпалителни, автоимунни, белодробни и сърдечно-съдови), включително хематологични.

Представянето на обзора демонстрира много добро познаване на съществуващата информация по темата и уменията на дисертанта за работа с различни литературни източници.

Целта на дисертацията е дефинирана ясно и точно и отговаря на заглавието. От обзора и целта произтичат и съответните седем поставени задачи. Реализацията на формулираните цел и задачи са позволили на д-р Юзеир да развие пълноценно избраната тема.

Във финала на литературния обзор са разгледани актуалността на проблема както и основанията за разработването на проблема в български условия, което води до формулирането на ясна научна хипотеза, на която се основава дисертационният труд.

### **Материали и методи**

Проучването е проспективно и включва 90 новодиагностицирани пациенти с агресивни и индолентни Нехочкинови лимфоми и контролна група от 20 здрави лица. Пациентите са проследявани за период от 1 година.

Описани са рутинните методи за диагностика и стадиране на НХЛ. Подробно са представени и специфичните методи, използвани в проучването - флоуцитометрия за анализ на неутрофилно-тромбоцитни комплекси, ELISA за определяне нивата на IL-10 в кръвен серум, определяне на степен на експресия на VEGF чрез имунохистохимично изследване.

Статистическият анализ е извършен със SPSS Statistics V.20 за Windows. Използваните статистически методи с цел анализ на данните и нагледно представяне са подробно описани.

### **Резултати**

Резултатите са добре описани и онагледени като са подчертани статистическите зависимости. Те напълно представят всички поставени от докторанта задачи. Представен 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. Определяне на изходните нива на PNC при новодиагностицирани пациенти с



различни заболявания (хронични възпалителни, автоимунни, белодробни и сърдечно-съдови), включително хематологични.

Представянето на обзора демонстрира много добро познаване на съществуващата информация по темата и уменията на дисертанта за работа с различни литературни източници.

Целта на дисертацията е дефинирана ясно и точно и отговаря на заглавието. От обзора и целта произтичат и съответните седем поставени задачи. Реализацията на формулираните цел и задачи са позволили на д-р Юзеир да развие пълноценно избраната тема.

Във финала на литературния обзор са разгледани актуалността на проблема както и основанията за разработването на проблема в български условия, което води до формулирането на ясна научна хипотеза, на която се основава дисертационният труд.

### **Материали и методи**

Проучването е проспективно и включва 90 новодиагностицирани пациенти с агресивни и индолентни Нехочкинови лимфоми и контролна група от 20 здрави лица. Пациентите са проследявани за период от 1 година.

Описани са рутинните методи за диагностика и стадиране на НХЛ. Подробно са представени и специфичните методи, използвани в проучването - флоуцитометрия за анализ на неутрофилно-тромбоцитни комплекси, ELISA за определяне нивата на IL-10 в кръвен серум, определяне на степен на експресия на VEGF чрез имунохистохимично изследване.

Статистическият анализ е извършен със SPSS Statistics V.20 за Windows. Използваните статистически методи с цел анализ на данните и нагледно представяне са подробно описани.

### **Резултати**

Резултатите са добре описани и онагледени като са подчертани статистическите зависимости. Те напълно представят всички поставени от докторанта задачи. Представен 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. Определяне на изходните нива на PNC при новодиагностицирани пациенти с



индолентни и агресивни НХЛ, както и след проведена противотуморна терапия, връзката на PNC и различни клиничко-лабораторни параметри-хемоглобин, ANC, тромбоцити, органомегалия, В-симптоми, Ki67, стадий, IPI, вида терапевтичен режим, тромботичните усложнения, изход от заболяването, преживяемост. Потвърсена е връзка между нивата на IL-10, VEGF и PNC при индолентни и агресивни лимфопрлиферативни неоплазми.

### **Обсъждане**

В този раздел авторът успешно анализира резултатите от собственото проучване в контекста на публикуваните до момента данни от научната литература. Дискутирана патологичната роля на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси при новодиагностицирани пациенти с НХЛ в еволюцията, тежестта и настъпилите усложнения.

На базата на направения анализ се разработи клиничко-лабораторен модел на пациенти с НХЛ, демонстриращ взаимовръзката между изследваните нива на PNC, фенотипните характеристики на анализираната популация и основните биологични характеристики на НХЛ. Високите нива на PNC се свързват с неблагоприятна прогноза и играят ролята на независим, негативен прогностичен фактор върху биологичната активност на лимфома.

Изведените 9 извода логически следват целта и поставените задачи.

**Книгописът** съдържа 299 литературни източника, всички от чужди автори, което показва актуалността на темата за България. Източниците са подбрани насочено, което показва уменията на докторанта да селектира важна научна информация при висока изследователска информираност в избраната област.

Дисертационният труд се отличава с приноси с оригинален и потвърдителен характер, като два от тях се случват за първи път в България, а един - за първи път в наличната до момента по темата литература в световен план.

### **Публикации свързани с дисертационния труд**

Докторантът има 4 публикации във връзка с научната разработка (два обзора и две оригинални пълнотекстови публикации). И в четирите докторантът е първи автор, което



свидетелства за водещата му роля при провеждането на изследванията и подготовката на научните публикации.

**Авторефератът** прави кратко обобщение на работата на дисертанта и е изложен на 58 страници. Резюмирани са най-важните изследвания, резултати и обсъждания по научния проблем.

### **Заключение**

Представеният проект на дисертационен труд на д-р Шениз Юзеир-Салимова на тема „Анализ на ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси като регулатори на тумор-индуцираната нетоза при индолентни и агресивни нехочкинови лимфоми”, е актуален и съдържа важни научни и научно-приложни резултати. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагането му на МУ-Варна. Темата на дисертационния труд е оригинална, досега неизследвана в България, а някои от изследваните задачи и в международен мащаб. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията. При тези обстоятелства считам, че дисертационният труд на д-р Шениз Юзеир-Салимова отговаря на всички изисквания за присъждане на научната и образователна степен „Доктор” и горещо препоръчвам на уважаемото жури да гласува положително.

Дата: 11.02.2022 г.

Варна

Изготвил становището:

  
/доц. д-р Илина Мичева, дм/