

## Становище

От проф. д-р Лиана Тодорова Герчева – Кючукова, д.м., началник на клиника по клинична хематология, УМБАЛ „Acibadem City Clinic Токуда“ - София, преподавател в СУ „Св. Климент Охридски“, Факултет „Медицина“

### Относно

**Дисертационен труд: АНАЛИЗ НА РОЛЯТА НА ЦИРКУЛИРАЩИТЕ НЕУТРОФИЛНО-ТРОМБОЦИТНИ КОМПЛЕКСИ КАТО РЕГУЛАТОРИ НА ТУМОР-ИНДУЦИРАНАТА НЕТОЗА ПРИ ИНДОЛЕНТНИ И АГРЕСИВНИ НЕХОЧКИНОВИ ЛИМФОМИ за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“**

Област на Висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“; Професионално направление 7.1 „Медицина“; докторска програма „Хематология и преливане на кръв“

**АВТОР: Д-Р ШЕНИЗ МУСТАФА ЮЗЕИР – САЛИЕВА**, докторант в редовна форма на обучение, зачислена със заповед № Р-109-38/15.01.2018 г.

### Общо представяне на процедурата

Съгласно заповед № Р-109-40/21.01.2022 г. на Ректора на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна и Протокол №1/26.01.2022 г. от заседание на Научното жури, съм определена да изготвя *становище* по процедура за придобиване на образователна и научна степен (ОНС) „Доктор“ с кандидат д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева, редовен докторант при Втора Катедра по Вътрешни болести, УС по Клинична хематология при МУ „Проф. Д-р П. Стоянов“, Варна.

Представените материали са в пълно съответствие с изискванията на процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ и Правилника на МУ – Варна за развитие на академичния състав.

### Кратко представяне на докторанта

Д-р Шениз Юзеир – Салиева е родена на 14.06.1989 г. в гр. Силистра. Завършва магистърска степен по медицина в МУ – Варна през 2014 г. с отличен успех, а от 2015 г. е специализант в Клиниката по клинична хематология на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна. През 2019 г. придобива диплома за специалност „Клинична хематология“. След успешно издържан конкурс е зачислена за редовен докторант със заповед № Р-109-38/15.01.2018 г. Членува в Българското медицинско сдружение по хематология, Български лекарски съюз

(БЛС) и Европейската хематологична асоциация. Владее английски и турски език, и е с високо ниво на ползване на френски език.

### **Актуалност на темата**

Малигнените лимфоми са изключително хетерогенна група заболявания, протичащи с разнообразни клинични белези и усложнения. Патологично последните са свързани с възникването на значими, все още непълно идентифицирани промени в междуклетъчните съотношения и хомеостаза. Освен влиянието на изучените досега цитокини, в генерирането и прогресията на лимфомния процес отговорно участва нефизиологичната активация на различни клетъчни взаимодействия между левкоцитите, тромбоцитите и ендотелните клетки. Те се явяват честа причина за тромботични усложнения, свързани със заболяването и нерядко настъпващи още преди поставяне на окончателната диагноза. В контекста на изложеното дотук, научната работа на д-р Шениз Юзеир - Салиева е *актуална и граничи с характеристиките на транслационната медицина*. До началото на разработването на дисертационния труд в достъпната литература съществуваша само единични, оскъдни публикации, което се явява значимо предизвикателство пред докторантката.

Поставените цел и задачи са ясно формулирани и предполагат възможности за извеждане на оригинални изводи.

### **Владееене на проблема**

Докторантката представя задълбочен и пространен литературен обзор, който в редица свои части надхвърля необходимите познания за разработването на научния проект. В него подробно са анализирани всички получени досега данни относно функциите на неутрофилите, процесите на нетоза, формирането на неутрофилни екстрацелуларни мрежи, взаимодействията между неутрофилните гранулоцити и тромбоцитите при различни патологични състояния и най-вече при малигнените заболявания, в частност Нехочкиновите лимфоми (НХЛ).

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд е изложен върху 166 стандартни страници, онагледен е с 8 таблици и 47 фигури. Литературната справка включва 299 заглавия. Изследването е финансирано по научно-изследователски проект към БЛС, проектна сесия 2019 година на тема: "Анализ на ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси като регулатори на тумор-индуцираната нетоза при В-клетъчни лимфопролиферативни неоплазми".

*Литературният обзор* е изложен върху 50 страници, разпределен в логично конструирани части, обхващащи най-общата характеристика на НХЛ, физиологичните особености и биологичните функции на неутрофилите, определяне на биологичното явление „нетоза“ и участието ѝ в патогенезата на различни заболявания, механизмите на образуване на неутрофилно-тромбоцитни комплекси (PNC) и тяхното значение за развитието на различни патологични състояния. Литературният обзор завършва с кратко обобщение.

Разделът „Цел, задачи, хипотеза“ включва 2 страници, в които кратко е дефиниран смисълът на настоящия труд.

Разделът „*Материал и методи*“ е представен върху 8 страници. Обект на проучването са новодиагностицирани пациенти с НХЛ, разпределени в отделни групи според вида на лимфома. Проучването е проспективно, подборът на пациентите е ясно и точно регулиран. Специфичните изследователски методи, включващи определяне нивата на PNC, на серумната концентрация на IL-10, на степента на експресия на VEGF като фактор за активност на ангиогенезата, са подробно и точно описани. Статистическият дизайн и анализи са направени прецизно.

Разделът „*Собствени резултати*“ включва 48 страници и е съставен от 8 подраздела, описващи подробно резултатите от проведените изследвания. Подразделите са логично подредени, следвайки последователно поставените задачи. Всеки подраздел завършва с кратко обобщение на получените най-важни резултати. Онагледяването включва 2 таблици и 45 фигури.

Разделът „*Дискусия*“ е разположен върху 8 страници, в които се прави сравнителен анализ на получените от автора резултати с други проучвания, касаещи същата научна област. За съжаление, в достъпната литература липсват достатъчно публикации по тази тематика, което поставя автора в позиция на пилотен изследовател в разработваната област.

Работата завършва със *Заключение*, в което, освен обобщаване на получените данни се акцентира върху асоциацията на висока PNC активност с особеностите на вида НХЛ.

Формирани са 9 извода, отговарящи на целта и поставените задачи, 5 приноса с оригинален характер и 3 – с потвърдителен.

Представени са 4 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд, 3 от които в чуждестранни списания.

#### ***Оценка на приносите на дисертационния труд***

Приносите на дисертационния труд са разпределени в две групи: приноси с оригинален и с потвърдителен характер. Оригинален характер имат изследванията върху нивата на PNC, IL-10 и VEGF при голяма група пациенти с агресивни и индолентни НХЛ, сравнителната оценка на PNC при пациентите с НХЛ и здравите контроли, изследването на връзката между PNC и клинично-лабораторните показатели, свързани тясно с развитието на лимфомния процес. За първи път в България се изследва корелацията между PNC и рисковия профил на пациента според IPI, стадия на заболяването и прогнозата при агресивни и индолентни НХЛ. За първи път се докладва обратнопропорционална зависимост между високите нива на PNC и едногодишната преживяемост на пациентите.

#### ***Оценка на книгописа***

Литературната справка се състои от 299 заглавия, от които 60% са от последните 10 години, а 30% - от последните 5.

#### ***Преценка на публикациите по дисертационния труд***

Представени са 4 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд, като във всички докторантката е първи автор. Три от публикациите са в чуждестранни списания, а една – в национално.

#### ***Лично участие на докторанта***

Обширният литературен обзор, набелязаните цел и задачи, научната хипотеза, клиничната интерпретация, статистическата обработка и дискусиата са оформени изцяло с личното участие на докторантката. Специфичните изследвания са осъществени с помощта на квалифицирани колеги, нейни съавтори, но при присъственото ѝ участие.

### **Автореферат**

Разгърнат е върху 57 страници и напълно изпълнява задачата си да бъде резюме на проведените изследвания, да представи ясно и структурирано получените резултати, обсъждането и посланието на дисертационния труд.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представеният дисертационен труд на д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева *отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на Академичния състав в република България (ЗРАСРБ), правилникът за прилагането му и Правилника на МУ – Варна.* Той представлява първото в България проучване върху актуалната тема за провокираните от лимфомогенезата междуклетъчни реакции, които до голяма степен определят и повлияват клиничната презентация на НХЛ. Базирайки се на актуалната тематичност, методологичната компетентност и научните приноси, убедено давам своята **позитивна оценка** и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева, редовен докторант при УС по Клинична хематология.

02.02.2022 г.

Изготвил становището

Проф. д-р Лиана Герчева – Кючукова, д.м.