

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Мимоза Цветанова Станева, д.м.

Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания - ЕАД, Клиника по хематология, гр. София

### Относно

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на тема „Анализ на ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси като регулатори на тумор-индуцираната нетоза при индолентни и агресивни неходжкинови лимфоми“

по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Хематология и преливане на кръв“

### Автор на дисертационния труд

д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева,  
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна,  
Факултет „Медицина“, Катедра по „Вътрешни болести“ II,  
докторант в редовна форма на обучение

### Общо представяне на процедурата

Съгласно заповед № Р-109-40/21.01.2022г. на Ректора на Медицински университет - Варна съм избрана за член на Научното жури, а на основание Протокол №1/26.01.2022 съм определена да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ с кандидат д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева в Медицински университет – Варна.

### Кратко представяне на докторанта

Доктор Шениз Мустафа Юзеир – Салиева е родена на 14.06.1989г. гр. Силистра. През 2014г. завършва медицина в МУ Варна. От 2015г. до настоящия момент работи в клиниката по хематология на УМБАЛ Света Марина. гр. Варна. Специализира клинична хематология и придобива специалност по клинична хематология през 2020г. От 2017г. до настоящия момент е асистент към Факултета по медицина, Катедра Вътрешни болести, УС по хематология на МУ-Варна. Член е на Българско медицинско сдружение по хематология, БЛС, ЕНА, Съюза на слепите-Варна.

### Актуалност на темата

Предмет на дисертационния труд на д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева е ролята на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси като регулатори на тумор-индуцираната нетоза при индолентни и агресивни неходжкинови лимфоми.

Нехочкиновите лимфоми (НХЛ) са хетерогенна група клонални заболявания на лимфопоезата, с широк спектър от клинични, биологични и хистопатологични характеристики.

Доказа се, че неутрофилите и тромбоцитите са активни участници не само във възпалителните процеси, но и в редица патологични състояния, включително в развитието на неопластични заболявания и тромбоза.

В патогенезата на НХЛ участват множество цитокини, които се намесват в клетъчните взаимодействия между левкоцитите, тромбоцитите и ендотелните клетки. Свърхекспресията на някои от тях, довежда до засилено активиране на циркулиращите левкоцити и тромбоцити, както и до повишената им адхезивност към съдовия ендотел.

Взаимодействието между циркулиращите тромбоцити и неутрофили е процес, характеризиращ се с интензивен обмен на вътреклетъчни сигнали с образуване на комплекси, наречени platelet-neutrophil complexes (PNC). Те има ключова роля в модулирането на широк спектър патологични състояния. Platelet-neutrophil complexes участват в патогенезата на възпалителните процеси, злокачествените заболявания и тромботичните усложнения.

Тези комплекси иницират поредица от реакции, осъществявани на клетъчно и молекулярно ниво и участват активно в генерирането на т. нар. NETosis - клетъчна програма за формиране на неутрофилни екстрацелуларни мрежи (NETs). Последните се намесват в редица патологични процеси, включващи тромбообразуване, туморно метастазиране, туморна прогресия и др.

Понастоящем са описани две фундаментално различни форми на NETosis: класическа или суицидна, която води до клетъчна смърт и жизнена или витална NETosis, при която клетката запазва не само жизнеспособност, но и много от ефекторните си функции. Активираните тромбоцити и неутрофили функционират като индуктори на NETosis.

Съществува предполагаема връзка между циркулиращите PNC и механизмите на тумор-индуцирана нетоза, участващи в развитието и прогресията на Нехочкиновите лимфоми. Циркулиращите неутрофили активно влияят върху туморогенезата, а заедно с тромбоцитите регулират различни, последователни събития, случващи се в хода на възникването и развитието на малигнения процес. В тази връзка PNC се считат за ключови регулатори на тумор-индуцираната NETosis.

Ролята на NETs в туморната биология се осъществява чрез модулиране процесите на клетъчна пролиферация, диференциация и метастазиране.

Анализът на нивата на циркулиращите неутрофилно-тромбоцитни комплекси при лимфопролиферативните неоплазми би допринесъл за подобряване на диагностиката и оценката на прогностичния риск и би послужил за разработване на нови, обещаващи стратегии за ранното им откриване, прогнозиране и избор на адекватно лечение.

## **ПОЗНАВАНЕ НА ПРОБЛЕМА**

Обширният, прецизно анализиран и компетентно представен литературен обзор е недвусмислен показател за отлично познаване на проблема.

## **ТЕХНИЧЕСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Представеният дисертационен труд е отпечатан върху общо 166 стандартни страници с 8 таблици и 47 фигури. Литературните източници са 299, всичките на английски.

## АНАЛИЗ И ПРЕЦЕНКА НА КАЧЕСТВАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### ВЪВЕДЕНИЕ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.

Въведението и литературният обзор са представени на 51 страници - написани в достатъчен обем, което е показателно за добрата осведоменост на дисертанта по разработвания проблем.

### ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.

Представени на 2 страници. Целта на дисертационния труд е формулирана кратко и ясно, което демонстрира добрите умения на докторанта за критичен анализ и обобщение на цитираните научни факти.

Свързаните с целта задачи са дефинирани ясно и конкретно, със стройна последователност и взаимовръзка и опосредстват постигането на поставената цел.

Поставената цел е изпълнима и корелира с основната идея на дисертацията, а задачите за постигането ѝ са формулирани прагматично и гарантират както реални резултати така и съответните изводи.

### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.

Представени са на 8 страници. В проучването са включени общо 90 новодиагностицирани, хистологично верифицирани пациенти с агресивни и индолентни Нехочкинови лимфоми, на възраст над 18 години, както и 20 здрави индивиди, служещи за контроли. Пациентите са анализирани проспективно и проследявани за период от 1 година. Лабораторните и статистически методики са избрани адекватно.

### АНАЛИЗ НА СОБСТВЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ.

Изложени са на 47 страници, онагледени с таблици и фигури. Резултатите от проведеното проучване са представени последователно, съобразно поставените задачи, като работата по всяка задача приключва с обобщение и интерпретация на най-важните резултати по изпълнението ѝ.

### ДИСКУСИЯ.

Изложена на 9 страници. Представената от докторанта дискусия показва високо ниво на аналитична и последователна съпоставка на данните от собствените изследвания с тези на други изследователски групи, подбрани в литературния обзор.

Прецизността в подхода и познанията в проучваната област позволяват на д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева да направи отлично аргументирани обобщения, изводи и приноси.

### ИЗВОДИ.

Авторът на дисертационния труд е представил девет извода, които са пряко свързани с целта на дисертацията и са базирани на съответните резултати от проведеното проучване. Изводите са кратки и ясни и създават удобство при ползването на дисертацията както в научен, така и в практически аспект. Те са представени на една страница.

### ПРИНОСИ.

Авторът на дисертационни труд представя 8 приноса – 5 от тях с оригинален характер за страната и 3 с потвърдителен.

#### Приноси с оригинален характер

За първи път в България; е проведено изследване за установяване на връзка между нивата на PNC, IL-10 и VEGF при пациенти с агресивни и индолентни Нехочкинови лимфоми; се сравняват нивата на PNC при пациенти с НХЛ и здрави контроли; се изследва връзката на PNC с клинично-лабораторни показатели, свързани с развитието на НХЛ; се изследва връзката на PNC с рисковия профил спрямо IPI, стадий на заболяването и прогноза при пациенти с агресивни и индолентни НХЛ; се докладват данни за обратнопропорционална зависимост между високи нива на PNC и едногодишна преживяемост.

#### Приноси с потвърдителен характер

Потвърдена е: правопрпорционалната връзка между високите нива на PNC и клиничната изява, туморната прогресия и терапевтичния отговор при пациенти с НХЛ; ролята на PNC като независим предиктор за поява на тромбоза преди и след проведена имуно/химиотерапия при пациенти с НХЛ; правопрпорционалната връзка между нивата на PNC, IL-10 и VEGF при пациенти с индолентни НХЛ.

### **ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.**

Във връзка с темата на дисертационния труд докторантът е представил 4 публикации. В четирите публикации дисертантът е първи автор. Публикациите са пряко свързани с темата на дисертационния труд.

### **АВТОРЕФЕРАТ.**

Авторефератът е с общ обем от 58 страници. Той отразява вярно и изчерпателно, в резюме, изложеното в дисертационния труд.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Дисертационният труд е разработка на докторанта по актуален медицински проблем, основан на задълбочен анализ на данните от проведеното проучване, структуриран, оформен и прецизно онагледен.

Дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, на Правилника за неговото прилагане.

Дисертационният труд показва, че докторантът притежава необходимите познания и професионални умения, демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване с последващ анализ и извличане на научна и практическа полза от получените резултати.

Всичко това ми дават основание да гласувам положително за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР" на д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева, както и да предложа на уважаемото жури да гласува положително за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР" на д-р Шениз Мустафа Юзеир – Салиева.

10.02.2022 г.  
гр. София

Изготвил становището:.....  
(доц. д-р Мимоза Станева, д.м.)

