

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „СЕКУНДАРНИ
ПРОМЕНИ ВО МЕЛАНОЦИТНИ НЕВУСИ - МОРФОЛОШКА СТУДИЈА“,
ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ
„ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука 0206-376/13 донесена на 114. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип од 14.5.2026 година, формирана е Комисија за оценка на докторската дисертација со наслов „Секундарни промени во меланоцитни невуси - морфолошка студија“, пријавена и изработена од кандидатката д-р Благица Лазарова, во состав:

- проф. д-р Џенгис Јашар, претседател;
- проф. д-р Катерина Кубелка-Сабит, член;
- проф. д-р Вања Филиповски, член;
- проф. д-р Гордана Петрушевска, екстерен ментор, член;
- проф. д-р Зденка Стојановска, интерен ментор, член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Докторската дисертација со наслов „Секундарни промени во меланоцитни невуси - морфолошка студија“ од кандидатката д-р Благица Лазарова е напишана во А4 формат, фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, на 100 страници. Надоврзувајќи се на краткиот извадок на македонски и англиски јазик, трудот е структуриран во 9 поглавја: (1) Вовед, (2) Хипотези и цели на истражувањето, (3) Материјали и методи, (4) Резултати, (5) Дискусија (6) Заклучок и препораки (7) Научен придонес, (8) Клиничка примена, (9) Користена литература и 2 прилози: (Прилог А) Фотографии на промените и (Прилог Б) Релевантни научни трудови кои кандидатката ги објавила во научни списанија.

Текстот на дисертацијата вклучува 31 табела, 43 графикони и 21 слики - сите оригинални авторски. Одделните поглавја се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува лесно следење на истражувањето.

Во првото поглавје **Вовед** од докторската дисертација темелно и систематски е обработена проблематиката на секундарните промени кај меланоцитните невуси и нивното значење во патологијата. Кандидатката јасно ја образложува оправданоста на истражувањето, нагласувајќи дека препознавањето на секундарните морфолошки промени има важно место во рутинската хистопатолошка дијагностика, особено при диференцирањето на бенигните меланоцитни лезии од малигните меланоцитни неоплазми.

Понатаму, преку анализа на релевантни научни трудови, кандидатката ги обработува различните хистоморфолошки варијации и секундарни промени кај меланоцитните невуси. Посебно внимание е посветено на ретките и невообичаени хистопатолошки наоди, кои можат да претставуваат значителен дијагностички предизвик во секојдневната патологија.

Кандидатката на јасен и прегледен начин ги прикажува класификациите на секундарните промени во повеќе групи: цитолошки промени, архитектурални промени, промени кои имитираат немеланоцитна компонента, промени во екстрацелуларниот матрикс и интеракции со соседни структури. Во рамките на секоја категорија детално се опишани хистоморфолошките карактеристики, можните механизми на нивното настанување и нивното значење во диференцијалната дијагноза.

Особено значајно е што кандидатката ги обработува морфолошките варијанти кои можат хистолошки да симулираат други бенигни или малигни ентитети, при што укажува на потребата од внимателна патохистолошка анализа и правилна интерпретација на наодите. Во тој контекст детално се обработени светлоклеточните промени, онкоцитните промени, невротизацијата, липидизацијата, ангиоматоидниот аранжман, како и промените во екстрацелуларниот матрикс, со посебен осврт на нивната диференцијално-дијагностичка важност.

Дополнително е разгледана и можната поврзаност помеѓу *Pityrosporum* фоликулитисот и меланоцитните невуси. Преку литературните податоци е прикажано дека, иако не постојат директни докази за патогенетска поврзаност, коегзистенцијата на фоликулитис предизвикан од *Pityrosporum* и меланоцитните невуси може да претставува дополнителен морфолошки и дијагностички аспект во хистопатолошката евалуација на овие лезии.

Во понатамошниот дел од воведот кандидатката ја обработува и улогата на маст клетките во микросредината на меланоцитните лезии, при што ги прикажува досегашните хистопатолошки и патогенетски сознанија за нивната можна улога во туморската прогресија и биолошкото однесување на меланоцитните лезии.

Во поглавјето **Хипотези и цели на истражувањето** кандидатката јасно и прецизно ги поставува хипотезите и целите на истражувањето, кои логично произлегуваат од теоретските основи обработени во воведниот дел на дисертацијата. Поставените хипотези се насочени кон испитување на значењето на секундарните промени кај меланоцитните лезии, нивната фреквенција, морфолошка варијабилност и диференцијално-дијагностичка важност во однос на малигните меланоми.

Кандидатката соодветно ја формулира нултата хипотеза, според која секундарните промени кај вообичаените стекнати меланоцитни невуси немаат значајно клиничко и диференцијално-дијагностичко значење, како и алтернативните хипотези, преку кои се предвидува дека овие промени се поврзани со одредени клинички и хистопатолошки карактеристики на лезиите.

Општата и специфичните цели на истражувањето се јасно поставени и меѓусебно усогласени. Истражувањето е насочено кон анализа на видот и честотата на секундарните промени кај меланоцитните невуси во компарација со контролната група со малигните меланоми, како и кон испитување на нивната поврзаност со клиничките карактеристики на лезиите и параметрите на ткивната микросредина. На тој начин кандидатката поставува јасна методолошка рамка за понатамошниот тек на истражувањето.

Во склоп на ова поглавје е и делот посветен на потврдата на хипотезите и остварувањето на целите од истражувањето.

Во поглавјето **Материјали и методи** се објаснети: дизајнот на студијата, хистопатолошките анализи како и методите со кои се анализирани резултатите. Студијата е клиничка ретроспективно-проспективна спроведена на Одделот за патологија при Клиничка болница – Штип, во која биле анализирани примероци од 182 пациенти со меланоцитни лезии, кај кои била извршена ексцизиона биопсија (во период од 2019 година до 2023 година). Клиничките и хистопатолошките карактеристики на селектираните случаи, вклучувајќи возраст, пол и релевантни патолошки параметри беа екстрахирани од патолошките извештаи на пациентите. Хистопатолошката анализа е изведена со примена на оптичка микроскопија и со користење на стандардни хистохемиски бојења, при што детално се анализирани различни категории на секундарни промени кај меланоцитните лезии. Кандидатката јасно ги дефинира и класифицира испитуваните варијабли, вклучувајќи цитолошки промени (Ц), архитектурални промени (А), промени кои имитираат немеланоцитна компонента (ПИНК), промени во екстрацелуларниот матрикс (ПЕМ), интеракции со соседни структури (ИСС), присуство на *Pityrosporum* (ПИТ), како и густина на маст клетките (ГМК) во ткивната микросредина.

Статистичката обработка е соодветно поставена и опфаќа дескриптивни, униваријантни и мултиваријантни анализи, со цел да се проценат асоцијациите помеѓу клиничките, морфолошките и микросрединските параметри.

Во поглавјето **Резултати** кандидатката прегледно и систематски ги прикажува резултатите од истражувањето, организирани во четири дела.

Во првиот дел е прикажана дескриптивната анализа на испитуваните параметри (предиктори), вклучувајќи ги демографските карактеристики на пациентите (пол и возраст), анатомската локализација, хистопатолошките типови на лезиите, како и хоризонталниот (d_H) и вертикалниот дијаметар (d_V) на лезиите. Дополнително, детално се прикажани секундарните хистопатолошки промени, односно цитолошките промени (Ц -СКЦ), архитектуралните промени (А-АА), промените кои имитираат немеланоцитна компонента (ПИНК-ПЛ, ПИНК-НЦ, ПИНК-НМ, ПИНК-Л, ПИНК-Т), промените во екстрацелуларниот матрикс (ПЕМ-ПЕВ-Б, ПЕМ-ПЕВ-Т, ПЕМ-ДМ), интеракциите со соседните структури (ИСС-Ф, ИСС-ТЕЦ, ИСС-СК), како и присуството на *Pityrosporum* (ПИТ) и густината на маст клетките (ГМК).

Во вториот дел кандидатката ја прикажува униваријантната анализа на предикторите поврзани со типот на меланоцитната лезија, при што секој параметар е анализиран одделно во однос на невусите и контролната група на меланоми. Анализите покажале дека кај жените и помладите пациенти доминирале невусите, за разлика од контролната група меланоми, кои биле почести кај машкиот пол и кај пациентите постари од 50 години. Дополнително, утврдена е значајна асоцијација помеѓу анатомската локализација и типот на лезијата. Имено, на главата, вратот и трупот доминирале невусите, додека меланомите најчесто биле застапени на нозете. Кандидатката покажува и дека невусите имаат значајно помали хоризонтални и вертикални димензии во споредба со контролната група меланоми, при што хоризонталниот дијаметар (d_H) се издвојува како посилен дискриминативен параметар.

Во анализата на ПИНК-промените е покажува дека ПИНК-Л, ПИНК-Т, ПИНК-НЦ и ПИНК-НМ се поврзани доминантно со невусите, особено ПИНК-НЦ, додека за ПИНК-ПЛ не е утврдена статистички значајна асоцијација. Промените во екстрацелуларниот матрикс (ПЕМ-ПЕВ-Б, ПЕМ-ПЕВ-Т и ПЕМ-ДМ) значајно почесто се поврзуваат со невусите, а од ИСС-промените значајна асоцијација покажува само ИСС-СК. Дополнително, присуството на *Pityrosporum* и повисоката густина на маст клетките (ГМК) биле почести кај невусите.

Во третиот дел од резултатите кандидатката ги прикажува резултатите од анализата на меѓусебните асоцијации на испитуваните предиктори. Анализите покажуваат статистички значајни поврзаности помеѓу цитолошките, архитектуралните, ПИНК, ПЕМ и ИСС параметрите, како и нивната поврзаност со возраста, полот, анатомската локација, хистопатолошкиот тип на лезијата, присуството на *Pityrosporum*, димензиите на лезијата и густината на маст клетките. Најсилни асоцијации покажуваат ПИНК-НЦ, ПИНК-Л, ПИНК-Т, ИСС-СК и ПЕМ-промените. Дополнително, лезиите со изразени ПИНК, ПЕМ и ИСС промени имале повисоки вредности на густината на маст клетките и почеста појава на *Pityrosporum*.

Кандидатката прикажува и резултати од хиерархиска кластер-анализа на бинарните клинички и хистопатолошки предиктори, при што е добиена јасна поделба на параметрите во два кластери. Ц-СКЦ и меланомите формирале посебен кластер, додека останатите демографски, ПИНК, ПЕМ, ИСС и ПИТ параметри биле групирани во втор кластер. Добиената кластер-структура покажала висока веродостојност и добра структурна разделеност помеѓу кластерите.

Во четвртиот дел од поглавјето кандидатката ги прикажува резултатите од мултиваријантната анализа и примената на модели од машинско учење за процена на независната предиктивна вредност на испитуваните параметри. Анализата покажала постоење на два различни биолошки обрасци — малиген, поврзан со цитолошки промени и раст на лезијата, и бениген, карактеризиран со изразени промени во ткивната микросредина. Анализата на важноста на предикторите покажала дека најголемо влијание во финалниот модел имаат Ц-СКЦ, хоризонталниот дијаметар на лезијата (d_H), ИСС-СК и ПЕМ параметрите, додека дел од варијаблите кои биле значајни во униваријантните анализи немале независна предиктивна вредност во мултиваријантниот модел.

Во поглавјето **Дискусија** кандидатката детално ги интерпретира, дискутира и образложува добиените резултати, поврзувајќи ги со современите сознанија од литературата и со однесувањето на меланоцитните лезии. Дискусијата е јасно структурирана и логично ги следи резултатите од дескриптивните, униваријантните и мултиваријантните анализи.

Преку анализа на меѓусебните асоцијации и кластер-структурата, кандидатката дискутира дека испитуваните параметри не дејствуваат изолирано, туку формираат два различни морфолошки обрасци - образец поврзан со клеточна алтерација и раст, типичен за меланомите, и образец со изразена микросрединска активност, типичен за невусите. Овие наоди дополнително ги интерпретира и преку мултиваријантната анализа и моделите од машинско учење, при што како најзначајни независни предиктори ги издвојува Ц-СКЦ, хоризонталниот дијаметар на лезијата (d_H) и ИСС-СК.

Во целина, дискусијата е научно аргументирана, добро поврзана со резултатите од истражувањето и овозможува интегративен приказ на морфолошките, клиничките и микросрединските аспекти на меланоцитните лезии.

Во поглавјето **Заклучок** кандидатката концизно и јасно ги сумира најважните наоди од истражувањето, при што успешно ги интегрира резултатите од клиничките, морфолошките, хистопатолошките и мултиваријантните анализи.

Кандидатката заклучува дека испитуваните параметри не дејствуваат изолирано, туку се групираат во предвидливи морфолошки обрасци со значајни преклопувања. Притоа, издвојува два различни правци - образец поврзан со цитолошка алтерација и раст, карактеристичен за меланомите, и образец со изразена микросрединска активност, типичен за невусите. Во таа насока, Ц-СКЦ и хоризонталниот дијаметар на лезијата (d_H) се издвојуваат како најзначајни показатели за малиген потенцијал, додека ПИНК, ПЕМ, ИСС-СК, ПИТ и повисоката густина на маст клетките (ГМК) се поврзуваат со бенигниот фенотип на лезиите.

Дополнително, кандидатката правилно ја нагласува важноста на интегративниот пристап во хистопатолошката интерпретација, односно потребата секундарните промени да се анализираат како дел од поширок морфолошки контекст, а не како изолирани наоди. Со тоа, студијата дава значаен придонес во подобрувањето на диференцијалната дијагностика помеѓу бенигните меланоцитни лезии и малигните меланоми и има практично значење за секојдневната патологија.

Во поглавјето **Научен придонес** кандидатката јасно ги издвојува најзначајните придонеси на истражувањето во областа на патологијата и дијагностиката на меланоцитните лезии. Особено значајно е што преку интеграција на клиничките, морфолошките, хистопатолошките и микросрединските параметри, студијата покажува дека меланоцитните лезии не треба да се интерпретираат преку изолирани дијагностички знаци, туку како препознатливи морфолошки обрасци.

Кандидатката посебно ја издвојува и квантитативната анализа на густината на маст клетките (ГМК), при што ГМК се наметнува како параметар поврзан со бенигниот фенотип и со активноста на ткивната микросредина. Дополнително, примената на машинското учење овозможува издвојување на Ц-СКЦ, d_H и ИСС-СК како најзначајни независни предиктори.

Во поглавјето **Клиничка примена** кандидатката ја потенцира практичната вредност на добиените резултати во секојдневната дерматопатолошка и клиничка практика. Особено се нагласува значењето на хоризонталниот дијаметар на лезијата (d_H) како едноставен и информативен параметар при проценката на ризикот за меланом, како и потребата матурациските, матриксните и микросрединските промени да се интерпретираат во контекст, а не како изолирани алармни знаци. Дополнително, кандидатката укажува дека интегративниот пристап и вклучувањето на параметри поврзани со микросредината, како густината на маст клетките, може да има значајна улога во дијагностички тешки случаи и во развојот на идни дигитални и алгоритамски системи за поддршка на одлучувањето.

Користената литература вклучува 132 референци и е современа и релевантна на проблематиката што се обработува во дисертацијата. Референцирани се научни трудови и референтни публикации од областа на дерматопатологијата, меланоцитните лезии, микросредината на туморите, статистичките анализи и машинското учење, со што обезбедува солидна теоретска и методолошка основа на истражувањето.

Посебно значајно е што во литературата се вклучени понови публикации и современи класификациски и аналитички пристапи, како и трудови поврзани со маст клетките, матриксните промени. Литературните извори се соодветно избрани и директно кореспондираат со целите, резултатите и дискусијата на дисертацијата.

Во **Прилог А** кандидатката прикажува богат и добро систематизиран фотодокументациски материјал од испитуваните меланоцитни лезии, со што визуелно ги поткрепува хистопатолошките наоди обработени во дисертацијата. Прикажани се фотографии од различни секундарни промени, вклучувајќи светлоклеточни промени, ангиоаднексцентричен раст, псеудолакуни и псеудотубули, неуротизација, депозиција на еластични влакна, остеоид и муцин, промени налик на себороична кератоза, присуство на Питироспорум, како и маст клетки и нивната асоцијација со различни морфолошки промени.

Фотографиите се јасни, соодветно избрани и технички квалитетно изработени, прикажани со различни хистохемиски боења и зголемувања, што овозможува подобра визуализација и полесна интерпретација на хистопатолошките карактеристики на меланоцитните лезии.

Во **Прилог Б** кандидатката ги приложува научните трудови произлезени од истражувањето, со што дополнително се потврдува научната релевантност и актуелност на дисертацијата.

Научен придонес на докторската дисертација

Научниот придонес на докторската дисертација се состои во сеопфатната анализа на секундарните хистопатолошки промени кај меланоцитните лезии и нивното значење во диференцијалната дијагностика помеѓу невусите и малигните меланоми. Кандидатката за првпат систематски ги анализира различните типови секундарни промени - цитолошки, архитектурални, ПИНК, ПЕМ и ИСС-промени - и нивната меѓусебна поврзаност со клиничките и хистопатолошките карактеристики на лезиите.

Особено значаен придонес претставува анализата на ткивната микросредина преку испитување на густината на маст клетките (ГМК) и присуството на *Pityrosporum*, како и нивната асоцијација со бенигните и малигните меланоцитни лезии. Со тоа, дисертацијата дава нови сознанија за улогата на микросрединските промени во морфолошката варијабилност на меланоцитните лезии.

Дополнително, со примена на мултиваријантни анализи и модели од машинско учење, кандидатката издвојува параметри со најголема независна предиктивна вредност, при што Ц-СКЦ, хоризонталниот дијаметар на лезијата (d_H) и ИСС-СК се покажуваат како најзначајни показатели за разграничување помеѓу невусите и меланомите. На тој начин, дисертацијата претставува значаен научен и практичен придонес во областа на дерматопатологијата и патохистолошката дијагностика на меланоцитните лезии.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Д-р Благица Лазарова во 2025 година има објавено како прв автор два научни труда во списанија од кои едниот е индексан во Scopus а другиот во Scopus и WoS.

Објавените трудови се:

1. Demographic, morphological, and histopathological characteristics of melanoma and nevi: Insights from statistical analysis and machine learning models. *Diagnostics*, 15(19), 2499. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15192499>
2. Relationship between mast cell density and various histological features in melanocytic lesions. *Scripta Medica*, 56, 1161–1169. <https://doi.org/10.5937/scriptamed56-61302>

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана ја разгледа докторската дисертација со наслов „Секундарни промени во меланоцитни невуси – морфолошка студија“ од кандидатката д-р Благица Лазарова и донесе заклучок дека истата претставува оригинална, самостојна и современо конципирана научноистражувачка работа со значајни научни и практични резултати од областа на патологијата и дерматопатологијата.

Докторската дисертација се одликува со јасно поставени цели и хипотези, соодветен методолошки пристап, обемна и современа литература, како и со систематска анализа и интерпретација на добиените резултати. Посебна вредност на трудот претставува интегративниот пристап во анализата на секундарните хистопатолошки промени кај меланоцитните лезии, испитувањето на ткивната микросредина и примената на современи аналитички методи во проценката на дијагностички значајните параметри.

Врз основа на научниот квалитет, содржината, обемот и добиените резултати, Комисијата смета дека докторската дисертација ги исполнува сите услови предвидени за докторска дисертација и има чест и задоволство да му предложи на Наставно-научниот совет за докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Секундарни промени во меланоцитни невуси – морфолошка студија“ од кандидатката д-р Благица Лазарова и да и одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Џенгис Јашар – претседател, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Катерина Кубелка-Сабит – член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Вања Филиповски – член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Гордана Петрушевска – член, екстерен ментор, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, с.р.

Проф. д-р Зденка Стојановска – член, интерен ментор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.