

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-197/
02.05.2018 НА РЕКТОРА НА МУ-ВАРНА
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“
ПРОФ. Д-Р КРАСИМИР ИВАНОВ, ДМН

Приложено представям: Рецензия по процедура за заемане на академичната длъжност “Професор” в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по специалност „Хематология“ – един за нуждите на факултет „Медицина“, катедра „Вътрешни болести“, УС по хематология и Клиника по клинична хематология към УМБАЛ „Св. Марина“ – ЕАД – Варна, обявен в ДВ, бр.24./16.03.2018 г.

Рецензент: проф. Д-р Георги Николаевич Балаценко, дм

Научна специалност: 03.01.39 – Хематология и преливане на кръв

Институция: Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София

Адрес и контакти:

Пощенски адрес: Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София, п.к. 1756, ул. Пловдивско поле №6.

Електронен адрес: balatzenko@hotmail.com

Телефон: 02 4542 132

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Георги Николаевич Балаценко, дм

Началник “Консултативно-диагностичен блок”,

Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – ЕАД,
София

Относно: Процедура за заемане на академичната длъжност (АД) “професор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Хематология“ за нуждите на Медицински Университет (МУ) – Варна, обявен в ДВ бр.24./16.03.2018 год., с единствен кандидат:

Доц. д-р Лиана Тодорова Герчева – Кючукова, дм

Началник Клиника по клинична хематология – УМБАЛ “Св. Марина” – гр. Варна

Ръководител на Учебно-научен сектор по клинична хематология - МУ „Проф. д-р

Параскев Стоянов“ – гр. Варна

ОБЩО ОПИСАНИЕ НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ МАТЕРИАЛИ ПО КОНКУРСА

Представените документи на Доц. д-р Лиана Герчева – Кючукова са пълни, отговарят напълно на нормативните изисквания и са в съответствие с изискванията на Правилника за развитие на академичния състав (ПРАС) в МУ – гр. Варна.

БЮГРАФИЧНИ ДАННИ

Образование и квалификация

Доц. д-р Лиана Герчева – Кючукова е завършила висше образование - медицина/лекар (магистър) в Медицинска академия, София, Медицински факултет, Варна през 1979 г. (диплома №03367/25.04.1979, Варна). Притежава също така и дипломи за придобити медицински специалности по “Вътрешни болести” (диплома №27556/03.01.1985, София) и “Клинична хематология” (диплома №30774/03.01.1987, София), както и диплома за Мениджър “Социални дейности”, издадена от Стопанска академия, Свищов (диплома №2002015/2002). Като докторант на свободна аспирантура в Медицинския университет и Университетската болница в гр. Плевен, тя разработва дисертационен труд на тема “Миеломна болест – клинично-морфологични данни, неврологичен синдром, лечение”, и след успешната му защита придобива образователната и научна степен “Кандидат на медицинските науки (Доктор)” (Диплома №1/07.02.1990, Висша атестационна комисия, София). През 1998, след успешно преминал конкурс, Специализираният съвет по гастроентерология, ендокринология, хематология и клинична лаборатория присъжда на д-р Лиана Герчева – Кючукова научното звание (академичната длъжност) „Доцент“, към МУ – Варна, която е утвърдена от Висша атестационна комисия (диплома №14/29.09.1999, София).

Доц. д-р Лиана Герчева – Кючукова е преминала редица специализации, курсове и специфично обучение по разнообразни проблеми на хематологията, между които и продължителна специализация по проблемите на трансплантацията на костен мозък и периферни стволови клетки в Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel, под

ръководството на проф. Шимон Славин. (1996-1997). Преминавала е и многократно обучение по Добра клинична практика.

Трудов стаж и специализации

Професионалната кариера на Доц. д-р Лиана Герчева – Кючукова започва през 1979, като лекар, ординатор към Отделението по функционална диагностика към Институтската болница в гр. Плевен. От 1980 г., след успешно издържан конкурсен изпит, започва работа като асистент в Клиниката по хематология към Катедра „Вътрешни болести и терапия“ при МУ - гр. Плевен, след което последователно заема длъжностите старши асистент, главен асистент, както и временно изпълняващ длъжността „Ръководител на Клиника по хематология“ в същото звено. От 1994, тя е Началник на отделение по Вътрешни болести в МБАЛ “Света Анна” – гр. Варна, а от март 1996 започва работа в Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна, като заема последователно длъжностите лекар, главен асистент, и доцент. През 2004, след успешен конкурс, става Началник на същата Клиника, както и Ръководител на учебно-научния сектор по клинична хематология при МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна, и двете функции, които изпълнява и понастоящем.

Към момента на подаване на документите за участие в настоящия конкурс, доц. Д-р Доц. д-р Лиана Герчева – Кючукова има общ трудов стаж като лекар - 39 години, като в продължение на 20 години заема АД „Доцент“. Този стаж надхвърля многократно изискването за заемане на АД „Доцент“ в продължение на не по-малко от 7 години, съгласно раздел IV, чл. 100, ал.2 от ПРАС в МУ – Варна.

Член е на Управителния съвет на Българското медицинско сдружение по хематология и е председател на Работната група по Миелопролиферативни неоплазми към него. Също така е и член на редица международни професионални организации в областта на хематология - Европейската хематологична асоциация, Американската асоциация по хематология, Международното общество по хематология, научни групи и др.

НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Описание на представените трудове

Доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова е представила за участие в конкурса за АД „Професор“ общо 203 научни труда, вкл. дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “Доктор” (кандидат на медицинските науки), 93 публикации и 109 научни съобщения, от които общо **140 (69%) са след заемане на АД „Доцент”**, между които: 60 публикации и 80 научни съобщения.

Научните трудове след заемане на АД „Доцент”, представени в настоящия конкурс са разпределени според вида им, както следва: **Рецензирана монография** [#4 от описа на научните трудове], **Глави от учебници** [n=2, #1;#5 (под печат)]; **Ръководства и методични указания** [n=3, #2;#3;#6 (под печат)]; **Литературни обзори в пълен текст**, публикувани в български научни списания [n=6, #7-#12]; **Оригинални статии на български и английски език**, публикувани в пълен текст в български научни списания [n=26, #13-#38]; **Оригинални статии, публикувани в международни списания с импакт фактор (IF)** [n=22, #39-#60]. От публикуваните трудове в пълен текст 34 (56.7%) са рецензирани. Отделно е приложен списък, съдържащ 80 научни съобщения, изнесени на конгреси, симпозиуми и конференции, от които 41.2% са публикувани в списания с IF [n=33; #61-#93]; 10.0% са отпечатани в международни списания или научни

сборници без IF [n=8, #94-#101] и 48.8% са представени и публикувани в България [n=39, #102-#140].

НАУЧНИ ТРУДОВЕ	До АД „ДОЦЕНТ”	След АД „ДОЦЕНТ”	Общо
I. РЕАЛНИ ПУБЛИКАЦИИ			
- В чуждестранни научни списания с IF	2	22	24
- В чуждестранни списания без IF	4	-	4
- В български научни списания	26	32	58
- Монографии	-	1	1
- Учебници, учебни помагала, сборници	-	5	5
Общо:	32	60	92
II. ОТПЕЧАТАНИ РЕЗЮМЕТА ОТ НАУЧНИ КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМИ			
- В чуждестранни научни списания с IF (с резюмета)	1	33	34
- В чуждестранни научни списания (с резюмета)	3	8	11
- В национални научни списания (с резюмета)	25	39	64
Общо:	29	80	109

ВИД ПУБЛИКАЦИИ	ДО „ДОЦЕНТ”	СЛЕД „ДОЦЕНТ”	ОБЩО (%)
СТАТИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ			
- Единствен или първи автор	16 (51,6%)	9 (16,7%)	25 (29,4%)
- Втори автор	10 (32,3%)	10 (18,5%)	20 (23,5%)
- Трети и последващ автор	5 (16,1%)	35 (64,8%)	40 (47,1%)
ОБЩО:	31 (100%)	54 (100,0%)	85 (100,%)
МОНОГРАФИИ, УЧЕБНИЦИ, КНИГИ, МЕТОДИЧНИ РЪКОВОДСТВА			
- Единствен или първи автор	1	1	2
- Втори автор	1	-	1
- В общ авторски колектив	1	5	6
ОБЩО:	3	6	9
НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, ПРЕДСТАВЕНИ НА КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦИИ И СИМПОЗИУМИ			
- Единствен или първи автор	1	21 (26.2%)	22
- Втори автор	1	12 (15.0%)	13
- Трети и последващ автор	7	47 (58.8%)	54
ОБЩО:	29	80	109
ОБЩО ТРУДОВЕ	63	140	203

Общо, в научните трудове след придобиване на АД ”Доцент”, Доц. д-р Лиана Герчева–Ключукова е първи или единствен автор в 1 монография, в 16.7% от статиите, публикувани в научни списания, и в 26.2% от изнесените научни съобщения.

РАЦИОНАЛИЗАЦИИ

Доц. д-р Лиана Герчева–Ключукова има призната рационализация за внедряването за първи път в България на интратекално лечение при гръбначно-мозъчна компресия, дължаща се на миеломна болест (Рационализация №2/1271/1999)

Оценка на представените трудове

РЕЦЕНЗИРАНА МОНОГРАФИЯ [n=1, #4] с единствен автор доц. Д-р Л. Герчева-Кючукова, на тема: *Хронични миелопролиферативни неоплазии: Диагностични, класификационни и терапевтични предизвикателства на отрицателните за Филадельфийска хромозома и еквивалентите ѝ BCR/ABL хронични миелопролиферативни неоплазии*, 2016

Представеният труд отговаря напълно на изискванията за монография, посочени в раздел IV, чл.102, ал.7.1 от ПРАС – МУ – Варна [192 стр., 52 цветни илюстрации, 40 таблици; 267 литературни източника, издател "Пейчински"; ISBN 978-954-8479-34-9], и дава актуализиран и критичен поглед върху "класическите" миелопролиферативни неоплазии (МПН), отрицателни за Филадельфийски хромозома (Ph) и фузионния ген *BCR-ABL* - една често срещана патология, с изразена здравна и социалност значимост. Монографията е предназначена за широк кръг от специалисти в областта на клиничната хематология и свързаните с нея специалности, тъй като представлява изключително подробен наръчник за биологичните основи, диагностиката и терапевтичното поведение при МПН. В този труд са обобщени и систематизирани актуалните данни от световната литературата, като са представени и резултатите от собствени дългогодишни проучвания. Благодарение на подчертания личен научен интерес на автора в разглежданата проблематика, задълбочените познания и натрупания богат клиничен и преподавателски опит, трудът съдържа съществени теоретични обобщения и практически препоръки, важни за рутинната клинична практика. Наличието на публикуван монографичен/хабилитационен труд или на равностойни на него публикации, е задължително условие за заемане на АД „Професор“, съгласно IV, чл.100, ал.3 от ПРАС – МУ – Варна, и доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова, отговаря на това условие.

ПУБЛИКАЦИИ В ПЪЛЕН ТЕКСТ НА НАУЧНИ СПИСАНИЯ [N=54, #7-#60]

Публикации в пълен текст в български научни списания [n=32, (53.3%), #7-38], от които най-много са публикациите в Списанието на Българското хематологично дружество (n=19) [издавано под името *Клинична и Трансфузионна Хематология* (n=14, #13-#17; #20-#22; #26-#29; #31; #36)/*Клинична хематология* (n=1, #35)/*Хематология* (n=4, #18; #38; #39; #42)]; *Съвременна медицина* (n=1, #25); *Journal of IMAB* (n=5, #34; #37; #40; #41; #43); *Scripta Scientifica Medica* (n=6, #19; #23; #24; #32; #33; #44); и *Acta morphologica et anthropologica* (n=1, #30).

Забележки:

Две от публикациите не са представени, поради което не подлежат на реценция:

(1) От представения списък липсва копие от публикация под **#20**. М. Станева, И. Амин, Бр. Спасов, И. Гълъбова, Ю. Жечев, Г. Арнаудов, В. Хрисчев, А. Лилова, П. Ганева, **Л. Герчева**, и кол. *Анализ на ефекта от лечението с Rituximab + СНОР при новооткрити болни с дифузен В-едроклетъчен лимфом в България*. Клин. трансфуз. хематол. 2008:1-2, 89-94.

(2) Вместо копие от публикация **#21**. **Л. Герчева Л. и кол.** *Ретроспективен анализ на терапевтичните резултати при пациенти с остра миелоидна левкемия в клиниката по хематология – Варна*; Клин. трансфуз. хематол., 2010, XLVI, 1-2: 63–68 е приложено копие от статия #11. **Л. Герчева**: *Миелодиспластични синдроми: новости в класификацията и лечението*. Клин. трансфуз. хематол., 2010, XLVI, №1-2: 3-8

Публикации в пълен текст в международни научни списания с IF [n=22 (36.7%), #39-#60], от които подлежат на рецензия **19**, публикувани в престижните научни издания в областта на общата медицина, доброкачествените и злокачествените заболявания на

кръвта, онкологията и др., с висок IF: *Haemophilia* (n=7, #43;#44;#46; #51;#57); *Journal of Thrombosis & Haemostasis* (n=3, #50;#53;#58); *Central European Journal of Medicine* (n=2, #39;#41); *Haematologica* (n=2, #45;#48); *American Journal of Hematology* (n=1, #54); *British Journal of Haematology* (n=1, #49); *Journal of Clinical Oncology* (n=1, #42); *Lancet Haematology* (n=1, #56); *Lancet Oncology* (n=1, #47); *New England Journal of Medicine* (n=1, #59); *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation* (n=1, #40); *Thrombosis Research* (n=1, #55).

Забележка: Три статии от представения списък не подлежат на рецензия:

- (1) Статия от описа под **#52**: Manco-Johnson MJ, CL. Kempton, MT. Reding, S. Goranov, **L. Gercheva**, et al. *3-year results from SPINART: prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII*. *Haemophilia*.2014 May;20(Suppl.3):96-101.<https://insights.ovid.com/haemo-phil/a/hemop/2014/05/003/year-results-spinart-prophylaxis-vs-demand/381/https://insights.ovid.com/crossref?an=00043737-201405003-00381&isFromRelatedArticle=YMJ>, не е приложена, а линкът към нея не се отваря.
- (2) Статията от описа под **#53**: Manco-Johnson, CL Kempton, MT Reding, T Lissitchkov, S Goranov, L Gercheva et al. *Corrigendum: Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART)*. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. 2014;12(1):119-22 – не е оригинална статия, а представлява публикувана корекция на данни от статията #50:Manco-Johnson MJ1, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, **Gercheva L, et al.** *Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART)*. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. 2013;11(6):1119-27. Като доказателствен материал към #53 е приложен ръкопис на статия, която е озаглавена “The study of prophylaxis in adults randomized trial (spinart): 3-year outcomes”, в чиито авторски колектив фигурира доц. Д-р Л. Герчева-Кючукова, но липсва документ удостоверяващ приемането ѝ за печат, а труд с подобно заглавие не фигурира в достъпните бази данни Pubmed и Google Scholar.
- (3) Статията в описа под **#60**: Gotic M, Egyed M, **Gercheva L**, et al. *A Phase IIIb, randomised, open-label study to compare the cardiovascular safety of anagrelide hydrochloride versus hydroxyurea in high-risk essential thrombocythemia patients*. 2018 in press – като доказателствен материал е приложен работен вариант на статията (draft), но липсва документ, че е приета за печат или отпечатано копие от статията.

Публикация	Списание	Година	IF
#39	Central European Journal of Medicine, IF от 2009 https://www.scijournal.org/impact-factor-of-CENT-EUR-J-MED.shtml	2006	0
#40	Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation	2008	1.363
#41	Central European Journal of Medicine, IF от 2009 https://www.scijournal.org/impact-factor-of-CENT-EUR-J-MED.shtml	2008	0
#42	Journal of Clinical Oncology	2009	17.793
#43	Haemophilia	2009	2.505
#44	Haemophilia	2010	2.364
#45	Haematologica	2010	6.532
#46	Haemophilia	2011	2.597
#47	Lancet Oncology	2011	22.589
#48	Haematologica	2012	5.935
#49	British Journal of Haematology	2012	4.942

#50	Journal of Thrombosis & Haemostasis	2013	5.55
#51	Haemophilia	2013	2.468
#54	American Journal of Hematology	2015	5.00
#55	Thrombosis Research	2016	2.65
#56	Lancet Haematology	2016	10.698
#57	Hemophilia	2017	3.569
#58	Journal of Thrombosis & Haemostasis	2017	5.287
#59	New England Journal of Medicine	2017	72.406

Независимо от отпадналите от рецензия 3 статии, общият IF на останалите 19 труда, публикувани в престижни научни издания, както и индивидуалният IF на доц. д-р Л. Герчева-Кючукова са изключително високи и впечатляващи: съответно IF=174.248 (общ) и IF=7.431 (индивидуален), което по обективен и безспорен начин показват качествата ѝ като изтъкнат учен и професионалист в областта на клиничната хематология. В подкрепа на това становище, както и на научната значимост на резултатите от проучванията, проведени с нейно участие, са впечатляващият брой на цитиранията в многобройни научни издания, представени в официалната справки: 2478 според Web of Science, 716 – според Scopus, и 1143 - според Google Scholar.

Общият брой на представените реални публикации (n=55) надхвърля двукратно изискваните за заемането на АД “Професор” не по-малко от 25 оригинални научно-изследователски трудове, които да не включват представените за заемане АД „Доцент“, регламентирани в раздел IV, чл.100, ал.2 от ПРАС в МУ – Варна.

УЧЕБНИЦИ, КАТО ЧЛЕН НА АВТОРСКИЯ КОЛЕКТИВ И АВТОР НА САМОСТОЯТЕЛНИ ГЛАВИ [n=2, (3.3%), #1;#5(под печат)];

- Глава „Вродени хемолитични анемии“ в учебник в 2 тома “Клинична хематология”, под редакцията на: Проф. Т. Лисичков и Проф. Т. Мешков, София 2004
- Раздел “Болести на кръвотворната система” в учебник по “Вътрешни болести за специалисти по здравни грижи”, електронно издание 2017, хартиен вариант (под печат), под редакцията на Доц. М.Стамболийска, Доц. Д. Паскалев, Доц. Д. Димитрова.

РЪКОВОДСТВА И МЕТОДИЧНИ УКАЗАНИЯ, КАТО ЧЛЕН НА АВТОРСКИЯ КОЛЕКТИВ [n=3, (5.0%), #2;#3;#6]

- Методични указания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи, версия 2, 2011 г. [#2]
- Методични насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания (Фармако-терапевтичен справочник), Хематология, 2015 [#3]
- Фармако-терапевтично ръководство по хематология. Методични насоки за диагностика и лечение на хематологичните заболявания, 2018 [#6] (електронен вариант, на разположение на http://www.ncpr.bg/images/farmako-terapevtichni/FTR_Hematology_2018_250418_JT_29.05.2018-J51.pdf)

Тези 3 труда са разработени от авторски колектив, включващ водещи експерти в областта на хематологията, с участието и на доц. д-р Л. Герчева-Кючукова. Те са с изразена практическа значимост, представляват консенсусни препоръки, формирани на базата на обстойни литературни проучвания и собствен опит, и отразят позицията на Българската хематология по конкретната проблематика. Същевременно, независимо, че те не могат да бъдат категоризирани нито като оригинални научни статии, нито като литературни обзори, те са безспорна и значима научна активност.

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ [n=80, #61-140],

Представеният списък от резюмета от научни съобщения е неточен и съдържа редица технически грешки. Така например:

1. Списъкът на резюмета, публикувани в списания с импакт фактор, съдържа 33 заглавия, от които едно [**#87**. Chervenkov T, Micheva I, Gercheva L, et al. Stem cell transplantation – present and future. 12-th Balkan Congress of Human genetic, Rare diseases Orphan Drugs, 2017, 2: OP-08, в същност е публикувано в българското списание "Редки болести и лекарства сираци" (ISSN 1314-3581)], което е без IF. Същото се отнася и за **#78**. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, et al. 3-Year Results From SPINART: Sustained Reduction in Bleeding in Adults With Prophylaxis Using Bayer's Sucrose-Formulated Recombinant Factor VIII, CiTH 2014 Abstract (KOG14074.2090), Congress on Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH), October 30–November 1, Berlin, Germany, което е публикувано в Сборника с конгресни материали, а не в списанието Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2014. Същевременно, 3 заглавия от списъка на участия в международни форуми с резюмета, публикувани в международни списания без IF (**#97;#98;#101**) са с резюмета публикувани в списание Haematologica, които е много висок IF (съответно 4.192; 5.032; 6.416).
2. В списъка, резюмето от съобщение **#73**. Orłowski R, Gercheva L, et al.: Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing Siltuximab + Bortezomib vs. Bortezomib Alone in Pts with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, ASCO, USA, е дадено че е публикувано в списание "Cancer research, 2012", докато в действителност той е публикувано в "J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8018)", IF= 18.038.
3. Липсват копия от някои резюмета (напр. **#72, #74**). Същевременно, има копия от резюмета, които липсват в описа – като например резюме, публикувано в International Journal of Infectious Diseases, 2008 с IF 2.21

Реалният списък на съобщенията с публикувани резюмета в международни списания с IF включва 34 заглавия [**#61-#77;#79-#86;#88-#93;#97;#98;#101**], което представлява 42.5% от всички съобщения. Най-много са публикувани в Haematologica [n=12, **#66;#70-#72;#81;#85;#89;#90;#93;#97;#98;#101**]; следвано от Blood [n=9, **#64;#65;#67-#69;#80;#84;#88;#91**], Haemophilia [n=5, **#74;#77;#78;#82;#83**], Leukemia Research [n=3, **#75;#76;#86**], и по едно резюме, съответно в British Journal of Medicine [**#61**]; Free Radical Biology & Medicine [**#62**]; Journal of Clinical Oncology [**#73**]; Value in Health [**#79**] и European Journal of Heart Failure [**#92**]. Общият IF на публикуваните резюмета е **210.2013**

Списъкът на участията в български научни форуми включва 39 заглавия, от които само 11 са подкрепени с доказателствен материал [**#107;#110;#111;#113;#114;#116;#118;#119;#121;#124;#132**]. Представените съобщения включват както обзорни и пленарни доклади, изнесени от доц. Д-р Л. Герчева-Кючукова, така и собствени проучвания от Клиниката по клинична хематология в УМБАЛ "Св. Марина" – Варна, чийто ръководител е тя.

ОБЛАСТИ НА НАУЧЕН ИНТЕРЕС

Представените за рецензия научни трудове от Доц. д-р Л. Герчева-Кючукова са изключително разностранни и обхващат широк спектър от проблеми в различни области на хематологията. Всички проучвания са реализирани в колектив, като най-общо, научно-изследователската дейност може да се групира в 4 основни направления: (i) Проучвания при миелоидни неоплазии – публикациите в тази област заемат около 50% от цялостната научна продукция и са с най-голям относителен дял; (ii) Проучвания при

лимфоидни неоплазии (28%); (iii) Проучвания при бенингени кръвни заболявания (20%) и (iv) Други (2%). Във всяко едно от тези направления се разграничават: (а) Изследвания, насочени за изясняване на механизми и нарушения, имащи значение за появата, прогресията и особеностите на дадено заболяване - значителна част от тези проучвания са проведени във връзка с научни проекти с външно финансиране и/или с реализирането на докторантски програми, в които доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова е научен ръководител; (б) Обобщаване на собствения опит на Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна, чийто Ръководител е доц. Д-р Л. Герчева - Кючукова; (в) Обобщаване на Българския опит в лечението на дадено заболяване, в колектив с другите хематологични клиники в страната; (г) Представяне на резултати от клинични проучвания, в които тя участва като главен изследовател.

ПРОУЧВАНИЯ В ОБЛАСТТА НА МИЕЛОИДНИТЕ НЕОПЛАЗИИ

Обект на особен научен интерес в научната продукция на доц. Д-р Л. Герчева - Кючукова са “класическите” Ph(-)/BCR-ABL(-) МПН, към които се отнасят: първична миелофиброза (ПМФ), полицитемия вера (ПВ) и есенциална тромбоцитемия (ЕТ). При тези заболявания са проучени редица нарушения имащи отношение към патофизиологичните механизми, свързани с появата им и тяхната прогресия, между които: състоянието на костно-мозъчната ангиогенеза, асоциацията между изразеността ѝ и плазмените концентрации на някои про-ангиогенни фактори, каквито са Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) и Hepatocyte growth factor (HGF), микроваскуларната плътност в костния мозък, наличието и степента на мутационния товар на характерната за тези 3 заболявания аномалия - JAK2^{V617F} и костно-мозъчната фиброза [7;15;24;96;97;100;101].

Установено е, че повишени нива на двата ангиогенни стимулатора (HGF и VEGF) в плазмата се срещат при всички МПН, като съществува значима зависимост помежду им [15;18;40;97]. И при 3-те класически BCR-ABL(-) МПН е установена корелация между висока плазмена концентрация HGF и високата клетъчна експресия на HGF и неговия MET рецептор, както и корелация между HGF↔MET веригата и редица други ангиогенни фактори, което предполага участието ѝ като един от важните патогенетични механизми на МПН. Изказано е предположението, че патологичното ѝ активиране е резултат от появата на една или повече генни мутации в миелоидна прогениторна клетка. Установена е изразена корелационна зависимост между степента на ангиогенеза в костния мозък и клинично-лабораторните особености на пациентите с МПН. Въз основа на получените резултати се постулира, че плазмените нива на HGF и VEGF отразяват не само ангиогенния потенциал при МПН, но също така и клиничната активност на съответното заболяване, поради което биха да се използват за определяне на клиничния ход, прогнозата и степента на риск при отделните пациенти [4;15;18].

Определена е честота и вариациите в мутационния товар на мутацията JAK2^{V617F} при BCR-ABL(-) МПН и е анализирано значението им за клиничния фенотип при отделните заболявания; за степента на ангиогенеза в костния мозък; както и корелацията между JAK2^{V617F} и степента на левкоцитоза и тромбогенния риск при ПВ и ЕТ [29;31;37]. При ПМФ е проучено значението на нарушената хомеостаза на желязото за появата и тежестта на характерната за болестта анемия и са проследени основните характеристики и рискови фактори за преживяемостта без левкемия и общата приживяемост [34;82]. При ПВ, е определена честотата на различните видове терапевтичен (клиничен, хематологичен и молекулярен) отговор, както и дългогодишната ефективност, и профилът на безопасност на Peginterferon Alfa-2b в съпоставка с Hydroxyurea при пациенти под и над 60 годишна възраст [85;89;90;91]. Описани са и 2 случая, представляващи казуистика - атипична ХМЛ с аномалия на хромозома 8p11 [14] и съчетание на ПМФ, маргинално-зонов не-Ходжкинов лимфом и амилоидоза на слезката [32].

Хроничната миелоидна левкемия (ХМЛ) е класически модел за МПН, която през последните години е обект на особено вниманието във връзка с прилагането на таргетно лечение с тирозин-киназни инхибитори (ТКИ), което промени изцяло клиничния ход и прогнозата при това заболяване. И тук, подобно на останалите МПН са изследвани нивата VEGF и HGF и тяхната клинична значимост, връзката между нивото на HGF, микросъдовата гъстота и ангиогенезата [18;40;98]. Анализирани са терапевтичната ефективност от прилагането на първия ТКИ Imatinib в стандартна и висока дозировка по отношение на честотата и времето за постигане на цитогенетичен отговор, както и за възможностите за постигане на цитогенетична и молекулярна ремисия при пациенти с хронична фаза на заболяването, и цялостната прогноза. Проучени са промените в ангиогенезата, които настъпват в хода на лечение с Imatinib, както и тяхната клинична значимост [16;19;45;48;69;70;99]. Описани са и някои редки хромозомни аномалии при 5 пациента с ХМЛ [94]

При миелодиспластични синдроми (МДС) е проучен цитогенетичния профил и клиничния ход на заболяването, развило се вторично при пациенти след прилагане на химиотерапия и/или лъчетерапия. Въз основа на собствени наблюдения в Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна, са обобщени и анализирани клиничната характеристика и преживяемостта на пациенти с МДС според класификацията на Световната здравна организация (СЗО), и различните прогностични скоринг модели [International Prognostic Scoring System (IPSS); MDS WHO Classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)] [23;27;30;72;76]. Проучена е сигналната трансдукция, асоциирана с ERK, p38 и NF-kappa B в дендритни клетки, получени от моноцити при МДС и са установени промени, които вероятно обуславят функционални нарушения в клетките [28]. Обобщени са резултатите от прилагането на azacitidine при високо-рискови пациенти с МДС [38], както и на Epoietin-alfa при анемични пациенти с МДС, с нисък и интермедиерен 1 риск [86;87]. Въз основа на собствен опит са обобщени и характерните клинични и лабораторни особености при пациенти с хронична миеломоноцитна левкемия (ХММЛ) – агресивно заболяване с неблагоприятна прогноза, висок риск от трансформация и кратка преживяемост, както и значението на стратифицирането на болните в групи с различен риск въз основа на специфичен за заболяването прогностичен скор [CMML-specific prognostic scoring system (CPSS)] [35].

При пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ) са проучени особеностите в генетичните нарушения в случаите, когато заболяването се е развило вторично, след цитотоксична терапия, при de novo ОМЛ–M4/M5 подтиповете съгласно Френско-американско британска класификация (FAB) и тяхното прогностично значение [30;95], както и собствените резултати от лечението с рутинно използваните протоколи в Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна [21]. Проучен е и ефектът на конвенционалната полихимиотерапия при пациенти с ОМЛ върху баланса на про-оксиданти/анти-оксиданти и е намерено, че химиотерапията води до изчерпване на анти-оксидантите и повишаване на липидното пероксидиране, което предполага възможността за прилагане на анти-оксиданти в края на лечението [39]

ПРОУЧВАНИЯ В ОБЛАСТТА НА ЛИМФОИДНИТЕ НЕОПЛАЗИИ

При хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), от колектив от Клиниката по клинична хематологията към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна са проучени различни прогностични фактори с практическа значимост при заболяването [105]. В рамките на клинични проучвания са изследвани някои нови терапевтични агенти в съпоставка с рутинно прилаганите препарати при ХЛЛ, в опит да се подобри терапевтичната ефикасност и цялостната прогноза. Към тези наблюдения се отнасят по-добрата ефикасност на Bendamustine при нелекувани пациенти, в различни възрастови групи, както и в

отделните прогностични групи, чрез които се постига по-висока честота на ремисии, удължена свободна от прогресия преживяемост и период до започване на последващо лечение, както и подобрена обща преживяемост, без да се нарушава качеството на живот, спрямо Chlorambucil като първа линия на лечение [42;47;49;64-66]. Друга група проучвания засяга комбинацията Alemtusumab + Fludarabine при лекувани пациенти с ХЛЛ, посредством която се подобрява свободната от прогресия преживяемост, общата преживяемост и продължителността на получения отговор, при приемлив профил на безопасност, спрямо тези, при самостоятелното използване Fludarabine [47;63;67;70;71]. Важни са и проучванията върху значението на поддържащо лечение с Rituximab при пациенти с ХЛЛ, отговорили на I-ва или II-ра линия лечение с имунохимиотерапия съдържаща Rituximab, спрямо пациенти, които са били само на наблюдение, благодарение на което значително се подобрява свободната от прогресия преживяемост [56;80;81]

При мултиплен миелом (ММ) са проучени циркулиращи дендритни клетки в периферната кръв, като е установено, че броят им е значително намален. Тази находка се обяснява с повишените нива $\beta 2$ -микроглобулин и IL-6, чиите стойности нарастват при активен ММ, като намаленият брой дендритни клетки е от значение за потиснатия имунен отговор и за появата на имунен дефицит при пациентите с това заболяване [26;72]. Проучена е също така и ролята и възможностите, които предоставя радиофармацевтика флудеоксиглюкоза (18F FDG) PET/SCAN при диагностиката, определянето на стадия и оценката на терапевтичния ефект при пациенти с ММ [133]. В друго проучване е обобщен собственият опит на Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, по отношение на клинична характеристика и анализ на отговора към първа линия лечение [108], както и резултатите от поддържащото лечение с Bortezomib като консолидираща терапия при пациенти, постигнали пълен или много добър частичен отговор след автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (авто-ТХСК), като е установено, отсъствието на прогресия при всички пациенти, получили това лечение [93]. В друго проучване, съвместно с колектив от различни хематологични клиники в страната, е анализирана ролята на проведената индукционна терапия за успеха от авто-ТХСК при пациенти с ММ [22]. В рамките на клинично проучване са изследвани преимуществата от комбинираното прилагане на комбинацията Siltuximab (anti-IL-6 mAb)+Bortezomib спрямо Bortezomib самостоятелно при пациенти с рецидивирал/рефрактерен ММ, и е установено, че независимо от по-високия относителен дял на постигнат отговор, добавянето на Siltuximab не подобрява свободната от прогресия преживяемост и общата преживяемост [54]. Описан е и рядък случай на екстремедуларен плазмочитом на централната нервна система при млада жена, прогресирал до множествен миелом с фатален изход [25].

При възрастни болни с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), диагностицирани и лекувани в Клиниката по клинична хематология при УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, авторски колектив е анализирал клиничните параметри, които могат да се използват за прогнозиране на резултатите от лечението. Установено е, че относителният дял на постигнатата пълна ремисия е значимо по-висок при пациенти с изходен левкоцитен брой $<30 \times 10^9/l$ и при липсваща ко-морбидност. Най-добра ефективност е наблюдавана при индукционния протокол LALA94, следван от BFM, докато най-продължителна свободна от заболяване преживяемост е установена при прилагането на протокол GMALL04/09. Ранната смъртност се свързва с инфекции, кървене, късно диагностициране и недостатъчна поддържаща терапия [33]. Проучено е също така и влиянието на конвенционалната химиотерапия върху някои патобиохимични процеси при възникване на оксидативен стрес при пациенти с ОЛЛ. Установено е, че дори и „по-мекото“ лечение

води до потискане на физиологичните антиоксидативни процеси и до значим риск от възникване на тъканно увреждане [#17].

С участието на доц. Д-р Л. Герчева-Кючукова са и 2 проучвания, обобщаващи българския опит от прилагането на таргетно лечение при някои лимфоидни неоплазии в хематологичните клиники в страната: (1) анализирана е ефективността от комбинацията с моноклоналното антитяло Rituximab + CHOP протокол, при новооткрити болни с дифузен В-едроклетъчен лимфом [#20], както и (2) резултатите от прилагането на Brentuximab Vedotin при пациенти Ходжкинов лимфом [#36;#88].

ПРОУЧВАНИЯ В ОБЛАСТТА НА БЕНИГНЕНИТЕ КРЪВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В рамките на многоцентрови клинични проучвания, от авторски колектив, включващ доц. Д-р Л. Герчева-Кючукова като главен изследовател в Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ "Св. Марина" – Варна, са изследвани терапевтичните опции за подобряване на хемостазата и качеството на живот при пациенти с тежка форма на хемофилия А и В. Проучени са фармакокинетиката, ефикасността и профила на безопасност, както на пречистени антихемофилни фактори, получени от плазма, така и на продукти на рекомбинантна технология, вкл. антихемофилни фактори с удължено действие [#43;#44; #46;#50;#51;#55;#57;#58;#59;#83;#84]. Сравнена е честотата на кръвене и клиничните ползи при провеждането на рутинна профилактика с рекомбинантен фактор VIII при пациенти с тежка форма на хемофилия А, в сравнение с лечение при нужда [#50;#58;#75;#77;#78;#79]. Изследвана е и една перспективна възможност за оптимизиране и персонализиране на профилактичното лечение с рекомбинантен фактор VIII при пациенти с тежка хемофилия А в зависимост от фармакинетичния профил на медикамента, благодарението на което по-добре се прецизира интервалът между отделните вливания на антихемофилния фактор и необходимата индивидуална доза [#57]. Особен интерес представлява един принципно нов алтернативен терапевтичен подход при пациенти с хемофилия А и В, какъвто е антитромбин-насоченото таргетно лечение чрез RNA interference (RNAi), при който чрез субкутанното приложение на fitusiran веднаж в месеца се постига понижаване на нивото на антитромбин и се повишава тромбиновата продукция, в резултат на което се преустановяват хеморагиите [#59].

При пациенти с хомозиготна бета таласемия, в колектив от кардиолози и хематолози е проучена степента на увреда на сърдечната функция, настъпваща в резултат на свръх-натрупване на желязно в миокарда, дължащо се на продължителна трансфузионна терапия. Доказано е, че нивото на N-терминалния фрагмент на мозъчния (В-тип) натриуретичен пептид [N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP)] корелира с индекса на обема на лявото предсърдие [LAVi - left atrial volume index] и индекса на левокамерната миокардна маса [Left-Ventricular Myocardial Mass Index (LVMMi)]. Тези данни обуславят потенциалната възможност, посредством ранното проследяване на NT- proBNP да се прецизира сърдечния статус на болните, преди клиничната изява на една кардиомиопатия. [#92].

При пациенти с терапевтично индуцирани неутропения и апластична анемия е установено, че прилагането на рекомбинантен човешки гранулоцитен растежен фактор значимо скъсява периода на неутропенията, намалява клинично проявените инфекциозни усложнения и позволява да се интензифицира химиотерапията [#61].

ДРУГИ ПРОУЧВАНИЯ

Към тази групи се отнасят проучавания, насочени към изясняване на някои психологични и социални проблеми при пациенти с онкологични заболявания [#13]; опит за

експериментално получаване на иРНК трансфектирани дендритни клетки от CD34+ кръвни прогенитори [41]; определяне на нивата на някои маркери, асоциирани с нарушен анти-оксидантен статус (пикочната киселина, съдържимо на малондиалдехид) в хода на химиотерапия при пациенти с остра левкемия, [62]; и усвояването на здравните ресурси (HCRU) при хоспитализирани пациенти с фебрилна неутропения, лекувани с химиотерапия за солидни тумори или хематологични неоплазии в България [80].

ОСНОВНИ ПРИНОСИ

Като цяло, всички трудове и научните съобщения са плод на колективен труд и са реализирани от авторски колектив, с участието на доц. д-р Л. Герчева-Кючукова. Нейният личен принос в публикациите, в които е първи автор (n=6; 10%) е безспорен. Във 11 (19%) труда, тя е последен автор, и като ръководител на научния екип тя има ключова роля като гарант за качеството на научната разработка. Във всички останали трудове, които са реализирани в колектив приемам, че нейния принос е равностоен на този, на останалите членове на авторския колектив

ОРИГИНАЛНИ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ

1. Миелопролиферативни неоплазии и ангиогенеза

За пръв път, при “класическите” МПН (ХМЛ, ПМФ, ПВ, ЕТ) е проведен комплексен анализ на ангиогенезата включващ: (i) оценка на плазмените нива на цитокините VEGF и HGF [15,18,40,97,98]; (ii) оценка на степента на неоваскуларизация в костния мозък чрез определяне на микросъдовата гъстота, (iii) определяне на клетъчната експресия на VEGF и HGF и на съответните им рецептори – KDR и MET [4,98,101]. (1) Въз основа на проведената комплексна оценка на клетъчната експресия на ангиогенни фактори и техните рецептори при пациенти с МПН е дефинирана подгрупа болни, които биха имали потенциална полза от лечение с ангиогенни супресори [4,40,97]; (2) Последством приложени оригинален имунохистохимичен подход за оценка на нивото на HGF и рецепторът му MET в костно-мозъчните миелоидни линии, е доказана смръхекспресията им при всички класически МПН [4,40,96,98,101]; (3) При ХМЛ е доказано, че ангиогенезата е част от патологичния механизъм на малигнената трансформация, като плазмените нива на HGF в най-висока степен отразяват левкемичния товар и имат независимо прогностично значение [18,40,98]; (4) При ПВ и ЕТ е доказано, че плазмените нива на VEGF и HGF корелират с риска, прогнозата и усложненията при тези заболявания и имат прогностична начимост [15,97,101]; (5) При ПМФ, за разлика от останалите МПН, анализирани ангиогенни параметри нямат прогностична стойност, което подкрепя идеята, че увеличената ангиогенеза вероятно е вторичен процес при това заболяване [4,96].

2. Миелопролиферативните неоплазии и мутация JAK2^{V617F}

За първи път е доказана връзка между мутационния товар на JAK2^{V617F}, степента на ангиогенеза в костния мозък, степента на костномозъчна фиброза и клиничните прояви при отделните нозологии от групата на BCR-ABL(-) МПН [4,24,118].

3. Патопфизиологични механизми на анемията при ПМФ

За първи път при пациенти с ПМФ са проучени някои ключови елементи на хомеостазата на желязото (желязо, желязо-свързващ капацитет, херитин) по време на ранния, префибротичен стадий на заболяването, като потенциален механизъм на анемичния синдром, преди болестта да навлезе в разгънатия, фибротичен стадий. Намерените

променени концентрации на феритина в серума очертават значението на нивата на хепцидин и някои интерлевкини за тежестта на анемията при пациенти с ПМФ [#34].

4. Оксидативен стрес и химиотерапия при пациенти с ОМЛ

За първи път е проучено значението на оксидативния стрес, възникващ под въздействие на провежданата химиотерапия при пациенти с ОМЛ. Изказана е хипотезата, че провеждането на антиоксидираща терапия след всеки химиотерапевтичен курс би спомогнала за възстановяване на антиоксидативния баланс на пациентите [#39].

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИТЕ НЕОПЛАЗИИ

1. Оксидативен стрес и химиотерапия при пациенти с ОЛЛ

За първи път е проучено състоянието на естествените антиоксидативни механизми по време и след прилагане на полихимиотерапия при пациенти с ОЛЛ. Установено е, че цитотоксичната терапия води до формиране на свободни радикали и оксидативен стрес, което от своя страна обуславя изчерпване на антиоксидантите в серума. Въз основа на доказателствата асоциация между нивото на пикочната киселина, като плазмен антиоксидант, и общия антиоксидативен статус, се предлага изследването ѝ да се използва като лабораторен индикатор на антиоксидативния капацитет на кръвта [#17].

2. Значение на поддържащото лечение с Rituximab при ХЛЛ

В колектив, за първи път се доказва, че поддържащото лечение с Rituximab в продължение на ≥ 2 години при пациенти с ХЛЛ, отговорили на I-ва или II-ра линия имунохимиотерапия, води до значимо подобряване на свободната от прогресия преживяемост, общата преживяемост и продължителността на постигната ремисия [#56;#80].

„ДРУГИ“ ОБЛАСТИ

1. Психологически и социални проблеми при пациенти със хематологични неоплазии

За първи път в страната са проучени психологическите и социални проблеми при пациенти с малигнени хемопatii, като за целта е използвана специално разработена анкетна карта. При значителна част от болните е установено влошаване на качество на живота са предложени мерки за подобряването му [#13].

2. Метод за получаване на дендритни клетки с вградена иРНК от CD34(+) прогенитори

Съвместно с международен научен колектив е разработен протокол за експериментално получаване на дендритни клетки с вградена иРНК от CD34(+) кръвни прогенитори за клинични цели. Получените резултати очертават възможността за прилагане на този подход за нуждите на туморни ваксини, като особено перспективни кандидати в тази насока са пациенти с рецидив, които са получили автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки, при които са с налични запазени проби от замръзени CD34(+) клетки [#41].

3. Подобряване на хемостазата и качеството на живот при пациенти с хемофилия

С участието на доц. Д-р Л. Герчева-Кючукова са реализирани редица клинични проучвания, насочени към оптимизиране на терапевтичната стратегия и подобряване на качеството на живот при пациенти с хемофилия А и В. Получените резултати са колективен принос на всички участници в тези проучвания, вкл. и на Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ “Св.Марина” – Варна, чийто ръководител е тя, признание за което е включването ѝ като съавтор в публикациите, свързани с тези проучвания в престижни научни списания. Най-важните приноси могат да бъдат групирани като: (i) определени са фармакокинетиката, ефикасността и профила на

безопасност на различни антихемофилни фактори [43;44;46;50;51;55;57;58;59;83;84]; (ii) доказана е значително по-добрата ефикасност при провеждане на рутинна профилактика с антихемофилен фактор VIII при пациенти с тежка форма на хемофилия А в сравнение, с лечение при нужда [50;58;75;77;78;79]; (iii) Доказано е, че оптимизирането и персонализирането на профилактичното лечение с рекомбинантен фактор VIII при пациенти с тежка хемофилия А в зависимост от фармакинетичния профил на медикамента, позволява по-добро прецизиране на интервала между отделните вливания на антихемофилния фактор и необходимата индивидуална доза [57]; (iv) Разработен е принципно нов терапевтичен подход за овладяване на хеморагиите при пациенти с хемофилия А и В с използване на таргетно лечение основаващо се на пост-транскрипционно генно “заглушаване” чрез РНК интерференция, при което прилагането на Fitusiran води да понижаване на нивото на антитромбин и повишаване на тромбиновата синтеза [59].

ПОТВЪРДИТЕЛНИ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

1. Проучвания върху миелоидни неоплазии

Въз основа на собствени проучвания са потвърдени данните от литературата за връзката между тежестта на мутационния товар на JAK2^{V617F} и риска при пациенти с различни BCR-ABL(-) МПН. Получените резултати подкрепят необходимостта от включване на информацията относно наличието на аномалията и степента на мутационния товар, като съществен елемент от прогностичното стратифициране на пациентите с тези заболявания [29;31;110;116]. За първи път в нашата страна е проучени връзката между хомозиготното носителство на JAK2^{V617F} и тежестта на клиничната симптоматика. Получените резултати подкрепят данните от литературата за значимата корелационна зависимост между хомозиготния JAK2^{V617F} статус и клиничните прояви при всички BCR-ABL(-) МПН, като тя е най-изразена при ПВ и ПМФ [4;29;116].

За първи път в нашата страна, в съответствие с данните от други сходни проучвания, е установено, че при ПМФ и ЕТ, носителството на мутацията JAK2^{V617F} корелира с изразена левкоцитоза, което е от значение за както за клиничната изява, така и за дългосрочната прогноза при тези заболявания [4;29;110;116]. При ПВ са потвърдени данните, че хомозиготното носителство на JAK2^{V617F} корелира с по-изразена конституционална симптоматика, по-висока активност на ЛДХ и по-изразена спленомегалия, което е от значение за клиничния статус на заболяването [4;29;116].

За първи път в България е установено, че дендритните клетки произхождащи от моноцити при пациенти с МДС са функционално непълноценни, което е свързано с нарушения в сигналната трансдукция, асоциирана с NF-κB и MAPK [28]. Подробно е проучена прогностичната значимост на цитогенетичните аномалии при пациенти с МДС и ОМЛ, като са характеризирани хромозомните нарушения при пациенти с вторично възникналите МДС/ОМЛ, като усложнение на предхождаща химио-/лъчетерапия [30;71;75;95;113].

При ХММЛ установените клинично-лабораторни особености, клиничния ход и отговора към провежданото лечение съответстват на данните от други сходни проучвания, за агресивно протичане на заболяването и кратката преживяемост, като е потвърдена и неблагоприятната прогноза при носителство на тризомия 8, която е най-честата хромозомна аномалия при това заболяване [35].

2. Проучвания при лимфоидни неоплазии

За пръв път в нашата страна е установена значима редукция в относителния дял на циркулиращите дендритни клетки в кръвта при пациенти с ММ, като се обсъжда значението на IL-6 и B2-микроглобулин за развитието на този феномен. Изказана е идея-

та, че недостатъчният брой дендритни клетки е пряко свързан с първично потиснатия имунен отговор и клинично проявения имунен дефицит при тези пациенти [#26].

В колектив с други хематологични клиники в страната, са обобщени терапевтичните резултати от лечението с някои нови, таргентно препарати при пациенти с лимфоидни неоплазии (Rituximab+CHOP при дифузен Б-едроклетъчен лимфом; Brentuximab Vedotin – при Ходжкинов лимфом), като данните от реалния живот в нашата страна потвърждават високата терапевтична ефективност и контролирана лекарствена токсичност на тези подходи, съобщавана в клиничните проучвания. [#20; #88]

3.Проучвания върху някои фармако-икономически параметри

За първи път в нашата страна, в колектив са оценени финансовите ресурси, необходими за поддържане на доброто състояние на хоспитализирани пациенти с фебрилна неутропения, след проведена химиотерапия. Установено е, че фебрилна неутропения се среща при значителна част от лекуваните пациенти, което изисква усвояване на значими здравни ресурси. Прилагането на G-CSF може да намали честотата на фебрилната неутропения и съответно на намали асоциираните здравните разходи [#79].

4.Проучвания върху сърдечната увреда в резултат на свръхнагрупване на желязо поради многократни хемотрансфузии при пациенти с хомозиготна б-таласемия

В колектив са проучени биомаркери, отразяващи функцията на миокарда и въз основа на намерената асоциация между нивото на NT-proBNP и промените в миокарда се предлага възможността за прецизиране на сърдечния статус на болните посредством ранното проследяване на NT-proBNP, преди клиничната изява на кардиомиопатията [#92].

КОМПЛЕКСНА ОЦЕНКА НА УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАТА И ПРЕПОДАВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ

Преподавателската кариера на Доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова започва през 1980 като асистент, след което последователно заема длъжностите старши асистент, главен асистент, а от 1998 – и АД Доцент. След общо 38 години ангажираност в студентското и следдипломно обучение, първоначално в МУ – гр. Плевен, а по-късно – в МУ Университет – гр. Варна, както и благодарение на изключително богатия клиничен опит и многостранни интереси, доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова е изграден и уважаван преподавател в областта на клиничната хематология.

Понастоящем, доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова е ангажирана в обучението и лекционния курс по “Вътрешни болести” на: (i) студенти от III-ти, V-ти и VI-ти курс от Факултета по Медицина, и (ii) студенти от IV-ти курс от Факултета по Фармация към МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна. Освен като лектор, тя е и редовен член на изпитните комисии по “Вътрешни болести” за семестриален изпити и за държавен изпит, за придобиване на магистърска степен по медицина. Освен със студентско обучение, доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова участва и в следдипломното обучение на лекари-специализанти по следните медицински специалности: (1) Вътрешни болести, (2) Клинична хематология и (3) Трансфузионна хематология към МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна, и е редовен член на изпитната комисия за придобиване на медицинската специалност „Клинична хематология“.

Доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова участва активно и в продължителното медицинско обучение на специализанти, хематолози и специалисти от други, сродни области от цялата страна чрез изнасяне на пленарни доклади, обзорни лекции и образователни програми [#134-#140] по време на конгреси, конференции, симпозиуми и др.

В допълнение, доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова е автор на монография и редица обзорни статии, както и е съавтор в учебници и методични ръководства [#1-#12], в които обстойно са разгледани редица актуални проблеми на ежедневната хематологична практика и са предложени практически препоръки за диагностиката и цялостната терапевтична стратегия при различни заболявания на кръвта, които са полезни помагала както студенти и специализанти по хематология, така и за широк кръг от специалисти, имащи отношение към проблемите на хематологията

РЪКОВОДСТВО НА ДОКТОРАНТИ

Доц. д-р Л. Герчева – Кючукова е била/е Научен ръководител на 5 докторанти, от които 2 са защитили успешно дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен “Доктор” по научна специалност научна специалност “Хематология и преливане на кръв”, както следва:

1. Д-р Антонина Ганчева Желязкова – дисертационен труд на тема: “Хронични миелопролиферативни заболявания: степен на корелация на клинични и биологични прогностични маркери с ангиогенезата в костния мозък и с плазмените нива на Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) и Hepatocyte Growth Factor (HGF)”. Трудът е успешно защитен през Специализиран съвет по гастроентерология, ендокринология, хематология и клинична лаборатория на 16.10.2007, Диплома №31878/17.12.2007
2. Д-р Антонио Иванов Антонов - дисертационен труд на тема: “Корелационна зависимост между туморната ангиогенеза, мутационния товар, промените в кръвната картина и тромбогенния риск при пациенти с есенциална тромбоцитемия и полицитемия вера“. Трудът е успешно защитен през Научно жури, назначено със заповед №Р-109-199/23.05.2018 на Ректора на МУ – Варна, проф. д-р Красимир Иванов, дмн, на 09.07.2018

Понастоящем, Доц. д-р Л. Герчева – Кючукова е Научен ръководител на д-р Стела Костова Димитрова, зачислена за редовен докторант през 2017 г., чиято тема е “Първична, пост-еритремична, пост-тромбоцитемична миелофиброза – участие на инфламаторни цитокини (Interleukin-6, Interleukin-8) и регулаторите на желязния метаболизъм (Хепцидин) в патогенезата на анемичния синдром“.

При 2 други докторанти, чиито научен ръководител е била доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова, докторската програма е била преждевременно прекратена:

1. Д-р Цветелина Красиминова Никова, зачислена през 2008 г. – Тема: „Ангиогенеза при хронична лимфоцитна левкемия“- докторантурата е била прекратена поради заминаване в чужбина.
2. Д-р Мерлин Ерол Мехмед, зачислена през 2009 г., Тема: „Имунорегулаторни механизми при пациенти с Миелодиспластични синдроми и тяхната корелация с клиничното протичане на заболяването и съпътстващите го инфекциозни усложнения” - редовната докторантура е била прекратена по здравословни причини.

В допълнение, доц. Д-р Л. Герчева – Кючукова е била и научен консултант на 2 други, успешно защитили докторанта:

1. д-р Надежда Тодорова Стефанова, дм – дисертационен труд на тема: “Ph(-) миелопролиферативни неоплазми – морфологична и имунохистохимична характеристика”, придобила образователна и научна степен “Доктор” по специалност “Патологоанатомия и цитопатология” на 16.02.2018

2. Д-р Цветелина Костадинова Попова, дм. – дисертационен труд на тема “Серо-епидемиологични и лабораторно диагностични проучвания върху разпространението и клиничната значимост на Epstein-Barr вирусната инфекция” – придобила образователна и научна степен “Доктор” по специалност “Вирусология” на 09.01.2018

УЧАСТИЕ В ИЗПЪЛНЕНИЕ И РЪКОВОДСТВО НА НАУЧНИ ПРОЕКТИ

След хабилизация, Доц. д-р Л. Герчева – Кючукова е участвала в реализацията на 13 научни проекта, от които 3 международни (от които в 2 като Главен изследовател на клипичен център и 1 – като член на изследователския екип) и 10 – национални (от които в 3 като Ръководител на съответния проект и в 7 - като член на изследователския екип).

Международни проекти: (1) “*International, multicenter, randomised, open-labeled, 2-arm - Phase III Study comparing Imatinib (STI571, Glivec®) Standard Dose (400 mg/day) with Imatinib High Dose Induction (800 mg/day) followed by Imatinib Standard Dose Maintenance (400 mg/day) in pretreated Ph+/BCR-ABL+ CML Patients in Chronic Phase*” (2003 – 2009) към Central European Leukemia Study Group (CELSG study team); (2) “*In vitro dendritic cell generation and peripheral dendritic cell subsets in patients treated with purine nucleoside analogs* (2006–2009)” към NATO programme security through science, reintegration grand; (3) “*MABTENANCE: International, Multicentre, Randomized Phase III Study of Retuximab as Maintenance Treatment versus Observation alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia*; EudraCT No2009-013651-29” (2012–2017) към Академичен проект на Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie – Австрия

Национални научни проекти: (4) *Хронични миелопролиферативни заболявания: степен на корелация на клинични и биологични прогностични маркери с ангиогенезата в костния мозък и с плазмените нива на VEGF и HGF* – два проекта (2003–2008) към Фонд „Медицинска наука“ при МУ – Варна; (5) *Center of Excellence „Транслиращи изследвания в хематоло-гията“* (2009–2011) към Проект № CV-119 – Фонд “Научни изследвания” към Министерство на образованието и науката; (6) “*Improvement of Haemophilia care in Bulgaria*” (2009–2010) към Novo Nordisk Haemophilia Foundation; (7) “*Ретроспективен анализ за изхода от лечението при пациенти с нехочкинов лимфом и хронична лимфоцитна левкемия в България*” (2009-2010) към Българското медицинско сдружение по хематология; (8) “*Пилотно епидемиологично срезово проучване на болестността от ХМЛ (над 18г.) в България*” (2010) към Българското медицинско сдружение по хематология и фондация „Редки болести“ – България; (9) “*Хронични Ph-негативни миелопролиферативни неоплазии: Степен на корелация между JAK2^{V617F} патологичната експресия, клинично-биологичните прогностични маркери и ангиогенезата в костния мозък*” (2013-2015) към Фонд „Медицинска наука“ при МУ – Варна; (10) “*Развитие на приложните изследвания в изследователските организации в България*”: „Повишаване на конкурентоспособността на МУ Варна чрез извършване на научно-изследователска и развойна дейност с приложен характер във факултети „Медицина“ и „Дентална медицина“ към Европейски проект за оборудване на център по транслационна медицина - BG161PO003-1.2.04-0048-C0001; (11) “*Characteristics and Treatment of Polycythemia Vera Patients in Bulgaria: A Retrospective National Survey of 569 Patients Across 15 sites*” (2017–2019) към Българско медицинско сдружение по хематология; (12) “*Първична, постеритремична, пост-тромбоцитемична миелофиброза – участие на инфламаторни цитокини (Interleukin-6, Interleukin-8) и регулаторите на желязната метаболитизъм (Хепцидин) в патогенезата на анемичния синдром*” (2017-2019) към Фонд „Медицинска

наука” при МУ – Варна; (13) Проект „Студентски практики“(2007–2013). Към ОП „Развитие на човешките ресурси“ BG051PO001..

ДРУГИ НАУЧНИ АКТИВНОСТИ

Доц. д-р Л. Герчева – Кючукова е член на Редакционната колегия на списанията „Хематология” и „Journal of IMAB“. Член е на колегията на Guidepoint Global Advisors

Била е Рецензент на дисертационни трудове за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” на: (1) Д-р Ана Николова Нейкова - вътрешна и официална рецензия на дисертационен труд: Хепарин-индуцирана тромбоцитопения в постоперативния период на сърдечна хирургия“ (2009); и (2) Д-р Веселина Горанова - вътрешна рецензия на дисертационен труд: „Проучвания върху системата OPG/RANKL при болни с мултиплен миелом и костни увреждания“ (2010). Участвала е и като член на Научното жури на конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ на: (1) Д-р Георги Михайлов и д-р Георги Арnaudов – 2 рецензии за кандидатите по конкурс за едно обявено място (2010), (2) Д-р Веселина Горанова – становище за заемане на АД „Доцент“ (2015). Била е и продължава да бъде оценител на научно-изследователски проекти към Министерството на образованието и науката и Фонд „Наука“ при МУ Варна.

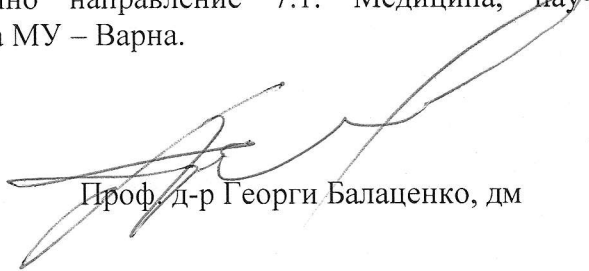
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените документи са изчерпателни и отразяват дългогодишния преподавателски опит, разностранните научни интереси, постиженията и научните приноси на **Доц. д-р Лиана Тодорова Герчева – Кючукова, дм**, и я очертават като изтъкнат учен, изграден преподавател и професионалист в областта на хематологията.

Имайки предвид, че кандидатурата на **Доц. д-р Лиана Тодорова Герчева – Кючукова, дм**, отговаря на всички задължителни и специфични условия, както и на наукометричните критерии за заемане на академичната длъжност „Професор”, убедено препоръчвам на членовете на Научното жури да гласуват положително за избора ѝ за заемане на академичната длъжност „професор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Хематология“ за нуждите на МУ – Варна.

София

06.08.2016


Проф. д-р Георги Балаценко, дм