

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Валерия Игнатова Калева, д.м.

Ръководител Катедра по педиатрия,

Медицински университет – Варна

Началник Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ Св. Марина – Варна

ОТНОСНО: Участие в конкурс за академична длъжност *Професор* по научна специалност *Хематология и преливане на кръв*, обявен в *Държавен вестник*, бр. 24 от 16.03.2018 г.

I. Нормативни основания на становището

Избрана съм за член на научно жури в конкурс за *Професор*, обявен в *Държавен вестник*, брой 24, от 16.03.2018 г., от Медицински университет – Варна, със Заповед № Р-109-197/02.05.2018 г. Изборът ми е оповестен във връзка с Протокол № 3/25.04.2018 г. и Заповед № Р-109-392/27.06.2018 г. от заседание на Научното жури. Уведомена съм, че единствен кандидат в конкурса е доц. д-р Лиана Тодорова Герчева-Кючукова, д.м., Началник Клиника по клинична хематология, УМБАЛ Св. Марина, Варна.

II. Професионална и творческа биография на кандидата

Доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова завършва висше образование по медицина (диплома № 03367 от 25.04.1979 г. ВМИ Варна), има придобита специалност по Вътрешни болести (диплома № 27556 от 03.01.1985 г. от МА - София) и по клинична хематология (диплома № 30774 от 03.01.1987 г. МА – София), притежава ОНС *Доктор* по научна специалност *Хематология и преливане на кръв* (диплома №1 от ВАК, София от 07.02.1990 г.) и е *Доцент* по същата научна специалност в Катедра Вътрешни болести на МУ – Варна (свидетелство от ВАК № 14 от 29.09.1999 г.). През 1996-97 г. провежда специализация по трансплантация на костен мозък и хемопоеични стволови клетки в Израел, Медицински център „Хадаса“; притежава специалност мениджър *Социални дейности* (диплома № 2002015/2002, Стопанска академия, Свищов).

Доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова има 38-годишен трудов стаж по специалността. В периода 1980-94 г. работи в Катедра *Вътрешни болести*, Клиника по хематология, Медицински университет – Плевен, като асистент, старши асистент, главен асистент и временно изпълнява длъжност на ръководител на Клиника по хематология. От 1994 до 1996 е завеждащ отделение по Вътрешни болести при МБАЛ *Света Анна* – Варна. От 1996 г. до сега работи в УМБАЛ Св. Марина и Медицински университет – Варна. От 2004 г. и понастоящем е началник на клиника по Клинична хематология и ръководител на учебнонаучен сектор по клинична хематология при УМБАЛ Св. Марина и Медицински университет – Варна.

От 2004 г., като началник Клиника по хематология и председател на Онкологичната комисията по хематология, доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова

осъществява контролна функция върху цялостния диагностично-лечебен процес в Клиниката по хематология при УМБАЛ „Св. Марина“, постоянен член е на изпитна комисия за придобиване на специалност *Клинична хематология*, участва в организация на национални и регионални хематологични форуми към Българското медицинско сдружение по хематология, изнася множество доклади и презентации. Председател е на Работна група по миелопролиферативни неоплазми към Българско медицинско сдружение по хематология. Рецензирала е дисертационни трудове, публикации на кандидати за присъждане на научно звание *Доцент*, проекти към Фонд *Научни изследвания* към МОН и Фонд *Наука* при Медицински университет – Варна, статии за списания. Член е на редакционната колегия на списанията *Journal of IMAV* и *Клинична хематология*; била е и член на Специализирания съвет по гастроентерология, ендокринология, хематология и клинична лаборатория към ВАК.

III. Нормативна документация за участие в конкурса

Кандидатът представя всички документи, нормативно изисквани за конкурса: автобиография, копия от диплом за образователна и научна степен *доктор*, копия на дипломи за придобити специалности, копие от документ за заемане на академична длъжност *доцент*, справка за преподавателска дейност и учебна натовареност през последните пет академични години, документ за стаж по специалността, списък на научни трудове и публикации до хабилизация за *доцент*, списък и копия на публикации на научни трудове след хабилизация за *доцент*, резюмета на научни трудове, представени за рецензиране след хабилизация за *доцент*, списъци и доказателства за участия в научни форуми в България и в чужбина, авторска справка за научни приноси на представените трудове, списък на цитирания, доказателства за участие в проекти, служебни бележки за ръководство на специализанти, справка за участие в научно жури, редколегии, научни дружества, професионални организации, копия на грамоти и др., свидетелство за съдимост и медицинско свидетелство.

IV. Научна продукция, участваща в конкурса

IV.A. Монографичен труд. През 2016 г. доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова публикува рецензирана монография (№ 4) „Хронични миелопролиферативни неоплазии (МПН): Диагностични, класификационни и терапевтични предизвикателства на отрицателните за Филадельфийска хромозома (и еквивалентите ѝ BCR/ABL) хронични миелопролиферативни неоплазии“. Трудът обобщава най-съвременната научна информация и отразява най-иновативните научни разработки. Разгледани са различни аспекти от патогенезата на хроничните миелопролиферативни неоплазии (ХМПН) и молекулярните им нарушения. Детайлно е представена ролята на генетичните мутации на *JAK2:JAK2V617F* и *JAK2 exon 12* и произтичащите от тях промени във вътреклетъчните сигнални пътища, повлияващи клетъчната пролиферация, диференциация, секреция на инфламаторни цитокини, процеси на апоптоза и ангиогенеза. Допълнително е разгледано прогностичното значение на други генетични нарушения, като мутации на *CALR*, *TET2* и някои новооткрити и по-рядко срещани мутации. Представени са резултати от собствени проучвания, свързани с патологичната неоваскуларизация и ключовите регулатори на ангиогенезата при МПН, оценка на костномозъчната фиброза, целуларитета и морфологията на мегакариоцитите според наличието или липсата на мутации на *JAK2V617F*. Анализирани са патогенетичната роля на повишените нива на

инфламаторни цитокини, връзката им *JAK2V617F*-мутацията и активиране на STAT5, молекула от JAK-STAT-сигналния път. Изложени са подробно общите клинични особености, методите на диагностика и принципите на лечение на МПН.

IV.Б. Публикации, различни от представените за академична длъжност „Доцент“. Представена е поредица от проучвания върху хронични миелопролиферативни неоплазми (ХМПН) (№ 15, 24, 29, 31, 34, 37), където са налице редица приноси с научнотеоретичен и оригинален характер. Анализирани са комплексни подходи при изследване на ХМПН (биохимични, клинично-лабораторни, имунологични и имунохистохимични методи), формулирани са сериозни научни изводи.

Изследванията върху хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) (№ 14, 16, 18, 19, 40, 45, 48) включват индиректната ангиогенна активност при МПН чрез определяне на плазмени нива на VEGF и HGF, директната неоваскуларизация в костен мозък чрез определяне на микроваскуларната плътност посредством имунохистохимична експресия на ендотелен маркер CD34, клетъчната експресия на VEGF и рецептора му KDR, както и на клетъчната експресия на HGF и рецептора му MET.

Представени са ретроспективни и проспективни изследвания в областта на миелодиспластични синдроми (МДС) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ) (№ 16, 21, 23, 27, 28, 30, 35, 38, 39), анализирана е клиничната характеристика и преживяемостта на пациентите, оценени са прогностични точкови системи (IPSS, WPSS и MDACSS), нарушения в сигналните пътища, цитогенетичен профил и терапевтични резултати от таргетно лечение.

Изследванията в областта на остри лимфобластни левкемии (ОЛЛ), нехочкинови лимфоми и миеломна болест (МБ) са насочени към оценка на различни терапевтични режими чрез параметрите на преживяемост без прогресия, обща преживяемост и продължителност на постигнат терапевтичен отговор (№ 20, 22, 26, 33, 36, 42, 47, 49, 54, 56). Представени са и публикации върху имунни нарушения при МБ и оценка на антиоксидативни механизми по време и след лечение на ОЛЛ.

Проучванията в областта на бенигнените кръвни заболявания оценяват терапевтичните възможности за подобряване състоянието на хемостазата и качеството на живот при пациенти с тежка форма на хемофилия А и В (№ 43, 44, 46, 50, 51, 52, 53, 55, 57, 58, 59, 60). Публикациите включват и няколко обзора и анализи на съвременни парадигми за ангиогенезата и лечението на хемопоетични неоплазми (№ 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова е член на авторски екипи, публикували учебник по „Клинична хематология“ II част, учебник по „Вътрешни болести“ и три практически ръководства.

IV.В. Наукометрични показатели

(1) Коефициент на влиятелност (импакт фактор, IF). След присвояване на академична длъжност *Доцент* (за периода 1999 -2018 г.) общият IF от публикационна активност на доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова е 463.238.

(2) Цитирания. След присвояване на академична длъжност *Доцент* са визирани 2478 цитирания (в Web of Science), 716 цитирания (в Scopus) и 1143 цитирания (в Google Scholar), всички в международни списания.

V. Интерпретация на научните приноси на кандидата

Главен аспект в научната продукция на доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова са хроничните миелопролиферативни неоплазми, миелодиспластичните синдроми и острата миелоидна левкемия. За първи път се установява сигнификантна корелация между тежестта на носителство на $JAK2^{V617F}$, костномозъчната ангиогенна активност и степента на костномозъчна фиброза. Доказва се, че алелният статус на $JAK2$ при Ph- негативните ХМПН има прогностично значение и е налице сигнификантна корелационна зависимост между хомозиготни носители на $JAK2^{V617F}$ и степен на изява на клинични симптоми в цялата група ХМПН, най-изразена при полицитемия вера (ПВ) и първична миелофиброза (ПМФ). За първи път се търси причина за поява на анемичен синдром в ранните фази на ПМФ, преди настъпване на фибротичен стадий.

За първи път в България се установява, че произлизащите от моноцити дендритни клетки при МДС са непълноценни и това се дължи на дефекти в NF- κ B- и MAPK-сигналните пътища. С оригинален характер е доказаната роля на оксидативния стрес под влияние на химиотерапевтични режими, използвани при ОМЛ, и необходимостта от възстановяване на антиоксидативния баланс.

В областта на острите лимфобластни левкемии (ОЛЛ) принос с оригинален характер е установената редукция на циркулиращи периферни дендритни клетки, клинично свързано с имунен дефицит, и сигнификантното инхибиране на естествените антиоксидативни механизми по време и след лечение.

В областта на бенигнените кръвни заболявания е предложен нов механизъм за лечение на хеморагии при пациенти с хемофилия – субкутанно приложение на *fitusiran* веднъж месечно.

VI. Преподавателска и менторска дейности

Доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова е преподавател от 1980 г. и има над 38-годишен преподавателски стаж. След придобиване на академична длъжност *Доцент* тя обучава студенти от 3-ти, 5-ти и 6-ти курс на Факултета по медицина, от 4-ти курс на Факултета по фармация при Медицински университет – Варна и специализиращи лекари по вътрешни болести, клинична хематология и трансфузионна хематология. Ежегодно участва в провеждане на семестриални и държавни изпити по вътрешни болести за придобиване на магистърска степен по медицина. Ръководител е на 4 докторантски тези.

VII. Лечебна дейност

От 2004 г. доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова е непосредствено ангажирана в цялостната диагностична и лечебна практика на Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ *Св. Марина* – Варна. Във връзка с т.нар. продължаващо медицинско обучение тя е автор и презентатор на доклади на различни национални и регионални научни форуми и семинари: възможности и успехи в лечението на остри и хронични левкемии, миелопролиферативни неоплазми, миелодиспластични синдроми и др. Доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова участва в авторския екип на методично ръководство, посветено на диагностиката, лечението и проследяването на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи, издадено през 2011 г. и актуализирано през 2015 г. Водещ изследовател е в 13 фаза II и III научни международни проучвания.

VIII. Заключение

Обобщеният анализ на представените по-горе аспекти показват, че доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на РАС за заемане на академичната длъжност *Професор* в Медицински университет – Варна.

Въз основа на значимия научен принос в областта на българската клинична хематология, академичната ерудиция и социалния авторитет на доц. д-р Лиана Герчева-Кючукова предлагам на уважаемото научно жури да гласува за присъждане на академична длъжност *Професор* по научна специалност *Хематология и преливане на кръв*, Катедра Вътрешни болести, Медицински университет – Варна.

4 август 2018

Подпис:
доц. д-р Валерия Калева, д.м.

