

**Справка за основните научни приноси на
доцент д-р Мери Любенова Ганчева, доктор в сектор
Експериментална морфология, ИЕМПАМ,БАН**

Основните научни приноси на доц. Мери Ганчева са в областта на морфологията, патологията и имунологията. Приносите са изведени от проучвания върху хистологични материали, взети лезионално или перилезионално от патологични промени при автоимунни и казуистични кожни заболявания, както и от изследване на серуми за специфични имунологични и коагулационни показатели. Проследявани са пациенти с тежки и животозастрашаващи състояния, описани са патоморфологични вариации на клинични синдроми и дерматози.

В методологично отношение научните приноси се базират на съвременни научни подходи в хистологията и имунологията, ползвани са светлинномикроскопски и имунофлуоресцентни техники, индиректна ELISA.

Научните приноси могат да бъдат систематизирани накратко както следва:

I. Справка за научните приноси, свързани с придобиването на научна и образователна степен доктор

В дисертационния труд детайлно се разглеждат особеностите и са систематизирани морфологичните, имунологични и дерматологични аспекти на мултисистемното заболяване Антифосфолипиден синдром (APS).

I. А. Приноси с научно-теоритичен характер:

1. За първи път в българската научна литература е създаден детайлен модел за патофизиологичния механизъм на APS, свързан с тромбогенезата, като е изяснена ролята на антифосфолипидните антитела (aPL).
2. Формулирани са приликите и разликите на lupus anticoagulant и антикардиолипинови антитела (aCL), като два от различни в методологично отношение члена на антифосфолипидната фамилия, но имащи еднаква диагностична стойност за APS.
3. Дава се интерпретация на livedo vasculitis като клинична изява на хетерогенна група заболявания, причиняващи оклузивна васкулопатия, в частност на APS. За

изказване на тази хипотеза е извършен задълбочен анализ на голяма група пациенти. Впоследствие тези данни са обсъждани, публикувани и дискутирани на редица международни срещи с едни от най-големите световни капацитети в тази област.

4. Лично мнение е изказано за идиопатичната форма на Morbus Addison, където оклузията на надбъбречните съдове, може да се разглежда като етиопатогенетичен фактор за меланодермия при първичен APS .
5. За първи път се предлага наименованието първичен APS за случаите на Syndroma Sneddon с позитивни aPL и клинични белези на APS като по-точно понятие, подчертаващо разликата с класическия Syndroma Sneddon. Тази теза впоследствие е доразвита, публикувана и приета на световно ниво.

I. Б. Приноси с научно-приложен характер:

1. Определена е конкретната зависимост между стойностните показатели на IgG aCL и вида тромбоза – артериална или венозна, което е от голямо значение за своевременно лечение при APS.
2. За първи път в българската научна литература е направен цялостен анализ на кожните прояви на APS, като са включени и нови такива. Описани са казуистични случаи на редки дерматози, асоциирани с APS, които подпомагат диагностичното мислене и обогатяват клиничните критерии за навременна верификация на заболяването.
3. Доказана е закономерност между степента на изява и разпространение на livedo reticularis, като основен клиничен критерий и стойностите на IgG aCL.

II. Справка за научните приноси, свързани с придобиването на научна и образователна степен доцент

Основните приноси са в :

II. А. Изследване на патогенезата на различни видове васкулити

1. Проучена е ролята на антинеутрофилцитоплазмените антитела при васкулитите, като се предлага хипотезата, че еднакви патогенетични процеси могат да доведат

до различни клиникопатологични аспекти, вероятно свързани с въвличане на различни микроваскуларни области (публ. 9). Тази теза се доразвива в редица международни изследвания и е цитирана в списания с висок импакт фактор от различни дисциплини (приложени цитирания).

2. При случаи на асоциация на васкулит с APS се доказва, че находката на leucocytoclastic vasculitis е съпътстваща, без двете заболявания да са причинно свързани. Приема се, че в тези случаи има потенциална взаимовръзка, която води до тежки клинични прояви със значителна тъканна исхемия и некроза. Асоциацията на васкулити с APS вероятно забавя кръвния ток и подпомага образуването на тромби от васкулитноиндуцираната ендотелна увреда (публ. 2, 14,47).
3. Доразвива се хипотезата за вазооклузивния характер на Livedo vasculitis, а не васкулитния (публ. 3, 14, 6, 39). Това дава нова интерпретация на заболяването и основание на авторите да предложат ново наименование, а именно PURPLE (Purpuric Ulcers of Reticular Pattern on Lower Extremities).
4. Проучена е ролята на lupus anticoagulant и aCL при болни с колагенни васкулитни заболявания: системен lupus erythematosus, системна склероза, ревматоиден артрит, болест на Behcet, болест на Kawasaki и гигантоклетъчен артерит. Присъствието на тези антитела може да се интерпретира като ранен стадий, предшестваш развитието на коагулопатия. Допуска се и генетична предиспозиция на тези болни към развитие на автоимунни заболявания (публ. 14, 24, 41,48).
5. Направеният анализ на дерматологичните прояви на APS включващ широк спектър от хетерогенни ефлоресценции, вариращи от малки, наглед незначителни лезии до животозастрашаващи състояния, е включен в редица международни публикации (приложени цитирания). Голяма група публикации се отнасят до морфологични и имунологични аспекти на мултисистемното заболяване APS (4,11,13,14,35,41). Представят се клиничните прояви и морфологичните находки при изключително редки случаи - APS в съчетание с васкулит и APS в асоциация с първична анетодерма(2, 35).

6. Публикува се предложението заболяването *Syndroma Sneddon* да бъде разглеждано като вариант на APS, а именно като първичен APS (PAPS). Тази нова интерпретация на заболяването има важно значение с оглед правилно и навременно терапевтично поведение (публ. 13). Хипотезата е възприета от редица автори, израз на което са многократните и цитирания в престижни международни списания (приложени цитирания).

II. Б. Приноси в проучвания на морфологични и клинични находки при някои рядко срещани дерматози и терапевтични домогвания

1. **Erythema gyratum repens**(15), който е 8-мия в световната литература случай, при който няма малигнена асоциация
2. **AGEP** (генерализирана екзантематозна пустулоза) - заболяването е описано за първи път у нас, публикувани са случаи при кърмаче, у дете и при възрастни (10,21,36,43) и са определени критериите за диагностика на болестта
3. **Pemphigus vulgaris** - представени са редки варианти на това изключително тежко аутоимунно заболяване със специфична морфологична и имунофлуоресцентна-директна и индиректна диагностика: локализиран булозен пемфигоид, контактен пемфигус, ювенилен пемфигус, *dermatitis herpetiformis* и пемфигус с очно засягане (публ. 12, 20, 29, 32, 33, 42). Описаната контактна индукция на *pemphigus* обособява нова подгрупа на индуцирания пемфигус като се допуска, че системната абсорбция на локални субстанции може да бъде отговорна за промяна в кожната структура и за активация на имунологични механизми, водещи до продукция на патогенетични антитела с формиране на мехури и акантолиза (публ. 12). Тази теория е възприета от редица автори, които впоследствие я цитират многократно в техни публикации (приложени цитирания). При неспецифични очни оплаквания с цел отдиференциране от банални заболявания и за навременна диагноза и лечение на аутоимунна булозна дерматоза се утвърждават цитологичните, хистологични и имунофлуоресцентни методики (публ. 33).

4. **Vesicular Mycosis Fungoides** - описан е изключително рядък клиничен вариант, като се дискутират три патологични механизми, отговорни за многообразието на морфологичните находки (публ. 22). Поради уникалността на случая част от статията е преиздадена със съгласието на авторите в немското списание *Medical Tribune* и е посочена като статия със значим интерес.
5. **Lupus vulgaris** - изследвани са хистоморфологичните особености на болни с кожна форма на туберкулоза. Наличието на класическа туберкулозна гранулома е диагностично, но казеозната некроза се среща рядко или липсва, което не е типично. Многоядрените гигантски клетки присъстват, но са малко на брой. Бацилите, които са характерни за заболяването, почти не се срещат, като само при един болен е изолиран *Mycobacterium tuberculosis* с култура от кожна биопсия (публ. 7,23,44).
6. **Morbus Behcet** - заболяване, при което няма категорично становище относно типичната хистологична находка. При всички изследвани пациенти е отчетено наличие на *leucocytoclastic vasculitis* с оглед на което се поддържа васкулитната теза за патогенеза на заболяването (публ. 14,35).
7. За първи път в международната научна литература е публикуван обзор как, кога и защо се прави **химичен пилинг** на лицето(публ.16). Статията е основополагаща за този вид лечение и е многократно цитирана.

III. Справка за научни приноси във връзка с настоящия конкурс

III.A. Научно-приложни приноси

1. Детайлно разглеждане на особеностите на **антифосфолипиден синдром, васкулити, атопичен дерматит, акне и уртикария**, които са в обем и задълбоченост, необходими за обучението на специализиращите доктори(публ. 54, 58, 62, 63, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 78, 82, 84, 85, 89, 91, 93, 94, 96, 102, 104, 105).

2. Обстойно ревю за нови и утвърдени терапевтични възможности на заболяването **Lichen Simplex Chronicus**, което е публикувано в престижния **European Handbook of Dermatological Treatments. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg** в 3 издания. Това е учебник, който се ползва с най-широка известност и авторитет сред специалистите по дерматология в Европа и света(публ. 109, 110,111).
3. Доц. Мери Ганчева е съавтор на монография със заглавие “ **New Research on Cutaneous Lymphomas. Nova publishers, New York 2007**. Освен богатата и съдържателна теоретична част са представени резултатите от собствени проучвания и наблюдения на авторката и са предложени терапевтични схеми за първичния кожен Т-клетъчен лимфом. Налице е и богата библиографска справка(публ. 116).
4. Участието в монографията "**Natural Antioxidants in General Medicine and in Dermatology**", Editors: Lotti T., Hercogova J., Turini D., **World Health Academy Publication House (Zurich,CH), 2013** дава научно практически принос за приложението на така модерните напоследък антиоксиданти при различни заболявания, както в областта на дерматологията, така и в общата медицина. В главата “**Curcumin**” са представени основите на това ново лечение, съобразено със спецификата от патогенетична гледна точка(публ. 117).
5. Доц. Ганчева участва в написването на **Учебник по Дерматология и Венерология** за студенти по медицина. Изд. Медицина и Физкултура, София 2008 и е автор на следните глави: “ Атопичен дерматит ” и “Васкулити” (публ. 112,113). Неговото издаване е практически принос към обучението в Медицинските университети. В същото време той може да се използва успешно и от общопрактикуващите и специализиращи лекари.
6. Представени са казуистични случаи на **животозастрашаващи и комплицирано протичащи кожни инфекции**(публ. 50,51,56), чиято значимост се потвърждава от многобройните цитирания в международни списания.
7. Изработването, утвърждаването и публикуването на **национални консенсуси за диагностика и лечение на атопичен дерматит, уртикария и екзема на ръцете** са въведени в ежедневната практика на дерматолози и лекари от други клинични специалности(публ. 76, 90, 93,96). Дадена е оценка на диагностичните критерии за

атопичен дерматит на международно ниво(публ. 107).

8. Задълбоченият клиничен и хистопатологичен анализ с интерпретиране на диагностиката и терапевтичните методи при лечение на **рядко срещани кожни заболявания** дават възможност за обогатяване от научно-практична гледна точка на учени и лекари специалисти: Blue rubber bleb nevus syndrome(публ.61), Lichen actinicus(публ.57), Langerhans cell histiocytosis(публ.64), Gougerout-Cardaud papillomatosis(публ.67), Psoriasisiform keratosis(публ.92).
9. Цялостното изследване и описание на **патоморфологични вариации на клинични синдроми и дерматози**: Livedo reticularis (публ.58), APS (публ.62), Pyoderma gangrenosum (публ.65), Livedo vasculitis(публ.71), Alopecia (публ.81), Urticaria (публ.91), необичайни клинични варианти на T-cell Lymphoma(публ.97), Apocrine carcinoma(публ.99), HIV-асоциирана Sarcoma Kaposi(публ.100) е от голямо значение за прецизността в диагностиката и своевременното лечение при трудни диагностични случаи.
10. Съобщават се редки случаи на **карциноми и различни папанеопластични състояния**, които са казуистика и могат да служат като дермадроми и да подпомагат диагнозата (публ.50, 51, 80, 97, 99, 106).
11. Предлагат се **иновативни терапевтични подходи** при лечението на хронично рецидивиращи възпалителни дерматози (публ.54,59,63,68,69,78, 95,103,109,110,111 117).
12. Описват се **терапевтични компликации и токсични ефекти** от лечението с калциневринови инхибитори (публ. 55).

III.B. Научно-теоретични приноси

13. За първи път български автори представят **обзори в международната научна литература**, посветени на Антифосфолипиден синдром(публ.11),, първичните периферни Т-клетъчни лимфоми(публ.11), лихен симплекс хроникус(публ.116) и антиоксиданти в лечението на различни кожни болести(публ.117).

14. За първи път български автори съобщават в българската и международна научна литература някои **уникални клинични случаи** (публ. 50, 51, 55, 56, 92, 97,106).
15. Описват се интересни **трихологични феномени** със специфична хистоморфологична находка (публ.81, 86,106).
16. Като член на Изследователската група на ESCLE (European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus) доц. Ганчева участва в изготвянето, приемането и публикуването на най- релевантните параметри за оценяване на **кожния лупус еритематозус**(публ. 53).
17. Изказва се хипотеза за **вазооклузивна патогенеза на Livedo reticularis**, т.к се доказва, че тази клинична симптоматика се развива като следствие на кръвната стаза в повърхностния дренаж на кожата и липса на левкоцитоклазия в биопсиите на изследваните пациенти, както и находката на дермални микротромбози (публ. 9, 13,58,62,82).
18. За първи път български автори изготвят **национални консенсуси за атопичен дерматит, екзема на ръцете и уртикария**, в които обстойно са разгледани епидемиология, етиопатогенеза, клинична картина, усложнения, диагностика и терапия(публ. 76, 90, 93,96).
19. Акцентират се **интердисциплинарните проблеми** при пациентите с дерматологични паранеопластични заболявания, напр. мигрираща еритема при карцином на панкреаса(публ.50). Изказва се хипотезата, че Ofuji paruloerythroderma може да е или паранеопластичен синдром, или първичен Т-клетъчен кожен лимфом, като хиперестрегонемията индуцира ангиолимфоидна хиперплазия с еозинофилия(публ.50, 80).

Резултатите, посочени като научни приноси, са публикувани в международни (Archive of Dermatology, Dermatologic Therapy, Journal of Medical Plants Research, Autoimmunity reviews, Pediatric Dermatology, Journal of European Academy of Dermatology and Venerology, International Journal of Dermatology, Lupus, Clinics in Dermatology, European Journal of Dermatology, Jacobs Journal of Clinical Case Reports, Journal der Deutschen

Dermatologischen Gesellschaft, Current International) и наши (Acta Morphologica et Antrophologica, Comptes rendus de l' Academie bulgare des Sciences, Дерматология и Венерология, Съвременна медицина и др.) научни списания и са докладвани на множество български и международни форуми. Отражено е и участието в чуждестранни монографии и български и международни учебници. Израз на тяхното значение и оценка е цитирането им в престижни международни издания.