

## РЕЦЕНЗИЯ

На конкурс за професор, обявен от Медицински Университет Плевен в Държавен вестник, бр 14/20.02.2015, с единствен кандидат Доц. д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н., доцент в Катедра „Патологоанатомия” на Медицински Университет Плевен

**Рецензент:** Проф. д-р Николай Димитров Хаджиолов., д.м.н.

В конкурса участва един кандидат – Доц. д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н. с представени редовни документи, отговарящи на чл.81 от ПРАС на МУ-Плевен.

### **I. Кратки биографични данни, относно кариерното и академично израстване на кандидатката**

Доц. д-р Савелина Поповска завърши медицина във ВМИ-Плевен през 1988 г. с диплома №:0017031988 г. От 1993 година придобива специалност "Патологична анатомия и Цитопатология" с диплома №:41928 и квалификационна степен по „Цитопатология” през 1999 г. със свидетелство № Ц 0022.

Доц. Поповска получава образователната и научна степен „Доктор” с диплома № 27305 от 4.06.2001 г., след успешно защитена през 2000 г. дисертация на тема “Първична химиотерапия при карцином на млечната жлеза-клинико-морфологични паралели и влияние върху апоптозата, пролиферацията и експресията на някои онкопротеини”.

От 2010 г. Доц.Поповска е магистър по „Обществено здраве и здравен мениджмънт” от Медицински университет – Плевен.

От академичната 1989 до 1993 г., Д-р Поповска е асистент в Катедрата по „Патологична Анатомия” на ВМИ-Плевен, като последователно преминава през длъжностите старши асистент, през 1994 г. и главен -през 1997г.

През 2002 е избрана за извънреден доцент в Катедрата по „Патологоанатомия” на МУ-Плевен, а през 2006 г., получава научното звание доцент по научната специалност 03.01.03., с диплом N23572.

От 2006 до 2009 г. е Началник на Отделение по „Клинична патология” в УМБАЛ „Д-р Георги Странски” – Плевен, а от 2008 до настоящия момент заема позиция на Ръководител на Катедра „Патологоанатомия”- МУ-Плевен.

От февруари 2013 до настоящия момент е назначена за Заместник-ректор по Европейска Интеграция и Международно Сътрудничество на МУ-Плевен.

На 16.01. 2015 година на Доц.Поповска е присъдена научната степен доктор на медицинските науки, след успешно защитена дисертация на тема: „Клинико-морфологични и фенотипни аспекти на тройно-негативните карциноми на гърдата“ с диплом N 0011.

Според документацията, представена от кандидатката, водените от нея учебни занятия са в достатъчен обем -888.3 еквивалентни часа и са в контекста на обявения конкурс за професор по патология.

През време на заеманите длъжности като асистент, кандидатката взема активно участие във всички форми на преподаване във висшето училище–българо и

англоезиково, както и иновативното за висшето училище и страната проблемно-базирано обучение в МУ-Плевен.

Кандидатката е разработила и участва в преподаване в лекционни курсове: Обща и Клинична Патология на български и английски език във Факултета по Медицина, курс по Клинична Патология за студенти от Факултета по Здравни грижи и Колежа на МУ-Плевен за студенти по специалностите: Медицинска сестра и Акушерка, Медицински лаборант и Помощник -фармацевт.

Доц. Поповска е научен ръководител на 3 докторанта.

Едната докторантura е успешно защитена. Тематично две са в областта на мамарната патология и една с тема невро-ендокринни тумори, която понастоящем се разработва.

Кандидатката има участие в 19 изследователски проекта, финансиирани от МУ-Плевен, един в чужбина, финансиран от Japan Society for Promotion of Science и участие в 4 диагностично-изследователски програми, в сферата на молекулярната патология- определяне на HER 2 статус на стомах, гърда, EGFR мутационен статус при карцином на бял дроб и BRAF мутации при малигнен меланом.

Доцент д-р С. Поповска е провела разнообразни специализации- по Патология и Цитопатология в Центъра за проучване на рака- Тел Авив, Израел-2001/2002 г.; Европейско Училище по патология на женска полова система и уропатология, Торино, Италия 2004 г.; Специализация по патология на меки тъкани и костна патология, Институт по Патология към Медицински Университет- Виена, Австрия, 2005 г; Специализация за FISH, CISH и техника на тъканни микрочипове в Центъра по Молекулярна Патология, Институт по Патология към Медицински Университет- Базел, Швейцария, 2004 г.; Специализация за FISH техника и имунохистохимично проучване на тройно негативните тумори на гърдата- Япония 2007-2008 г, 2009 ; Специализация за рак на гърдата- Катедра „Патоанатомия”, Болница Белария, Университет Болоня, Италия-2010; Европейско Училище по Молекулярна Патология на гърда- Пиза, Италия -2011; Европейско Училище по патология на гърда, Нови Сад, Югославия, 2011 г.; Експертен професионален курс за международна стандартизация за HER 2 в областта на патология на гърда и стомах-2011 и 2013, ТАРГОС, Германия; Европейско Училище по Белодробна Патология и по Молекулярна Патология - Грац, Австрия 2012, 2013.

По критериите за образователен и научен статус кандидатката отговаря на изискванията за професор: притежава научни степени доктор и доктор на медицинските науки и е хабилитирана като доцент от 2006 г.

Кандидатката покрива необходимия норматив за научна/творческа заетост и е атестирана ежегодно с положителна оценка за качеството на аудиторни и извънаудиторни занятия, според изискванията и стандартите на Медицински Университет-Плевен.

## **II. Научна продукция-общо описание на предоставените работи.**

Представените научни трудове за целите на конкурса обхващат общо 284 научни разработки, от които свързани с първата дисертация са 29 научни публикации в списания и участия в конференции, а с втората - 45.

Те се разпределят по значимост, както следва: 115 научни публикации, от които 101 в научни списания в България и 14 в престижни международни научни списания като: General and Diagnostic Pathology, Int. J. Cancer, Pharmacol. on line, Turkish J.Pathol., Annals of Oncol., J.of Chemotherapy, Clin. Appl.Immunol., J.of BUON.

Кандидатката е съавтор на 9 научни книги и има участие в написване на 14 учебници и ръководства в областта на онкопатологията и има водещо участие в създаването на учебник по Клинична Патология за специалностите медицинска сестра, акушерка, медицински лаборант, помощник-фармацевт.

Доц. Д-р Савелина Поповска има участие в общо 144 научни форума, от които 119 в страната и 25 в чужбина.

След спечеления конкурс за доцент през 2006 г., кандидатката представя списък с общо 158 научни разработки, от които участия в написване на 2 учебника, 2 книги, 14 ръководства, 5 сборници, 5 публикации в чужбина, 53 публикации в страната, 19 участия като активен участник в онкологични форуми в чужбина и 58 научни участия като представящ автор или съавтор в научни форуми в България.

Общото количество на цитиранията са 159 (вкл.48 автоцитати) от които в чужбина-99 (вкл.6 автоцитати) и в страната -60 (вкл.42 автоцитати).

Общийт импакт фактор на кандидатката е 63.478, разпределен съответно по следния начин-от списания-26 и от научни форуми в чужбина-37.478.

От цитираните 284 научни разработки, в 17 от тях Доц.Д-р С-Поповска е единствен автор, първи съавтор-60 в 62-втори съавтор.

Всички представени публикации се покриват с посочените от кандидатката области на научни интереси.

### **III. Оценка на основните научни и научно-приложни приноси на кандидата**

Доц. Д-р Савелина Поповска има активна и разнообразна научно-изследователска дейност, обхващаща дълъг период- от 1992 до 2015г.

Научните разработки са фокусирани предимно върху клиничното значение на описани разнообразни нозологични единици и находки, което е полезно за практикуващи онколози и патолози и е доказателство за актуалността на научната продукция.

Като цяло проучванията на доц. Поповска се отличават със системност, многообразие и задълбоченост. Прегледът на публикациите показва, че основният изследователски интерес е насочен предимно в областта на мамарната патология.

Морфологията на рака на гърдата и разнообразните прогностични и предиктивни фактори и съвременната молекуларна патология на карцинома на млечната жлеза са намерили място в издадените ръководства и учебници, касаещи тази тема. Разделите за молекуларна патология на мамарния карцином дават възможност на читателя да се запознае с разбиранятията и достиженията в тази научна област.

Доц. д-р Поповска има водещо участие в написването на стандарт за патоморфологично изследване на рака на млечната жлеза и ръководство за HER2 - диагностика.

В много от ръководствата и публикациите се разглеждат проблеми от преданалитичната фаза на обработка на материалите, като се дават препоръки за оптимизиране на молекуларната диагностика и се предлагат насоки за подобряване на точността, възпроизвеждаността и прецизността на резултатите, за постигане на по-висока терапевтична ефективност.

Към оригиналните научно-теоретични приноси могат да се посочат системните проучвания върху програмираната клетъчна смърт както и динамиката на важни прогностични и предиктивни биомаркери, в условията на предоперативно цитотоксично лечение.

Задълбочено и цялостно се проучват клиничния и хистопатологичния ефект на първичната химиотерапия. Важен практически принос са препоръките за повторното

изследване на HER 2 и хормонални рецептори след проведено лечение, поради теоретично възможна клонална селекция на резистентни субпопулации от тумора.

Доц. д-р Поповска създава и препоръки за морфологична обработка и макроскопска и хистопатологична преценка на сентинелни аксиларни и паракстернални лимфни възли при рака на млечната жлеза /РМЖ/.

Плод на дългогодишни научни проучвания в областта на имунопатологията са изследвания на стромната реакция при пациентки с РМЖ, с имунофенотипизиране на възпалителните инфильтрати в първичния тумор и определяне на различните типове на реактивните промени, настъпващи в регионалните лимфни възли и в стромата на тумора.

Тема на втората дисертация е проучване на честотата на тройно негативните карциноми на гърдата (ТНКГ), клинико-патологичните характеристики, преживяемост на пациентките, както и морфологичната находка на този субтип карциноми.

Проучена е честотата и видовете преканцерози, асоциирани с ТНКГ, както и морфологичната находка в нетуморната тъкан. Описани са модели на прогресия на ТНКГ, които създават ДД проблеми при пациентки с ТНКГ и е разработен полезен практически алгоритъм за ДД на първични ТНКГ от метастатични неоплазми.

В ранните етапи на научните търсения д-р Поповска изследва протеиновата експресия с имунохистохимичен метод като белег на базална диференциация, както и в инвазивния фронт при карцином на дебело черво и яйчник. В последствие вниманието на кандидатката е насочено върху ролята на амплификацията на EGFR гена с FISH техника, като механизъм за свръхекспресия на протеиновия продукт при ТНКГ и неблагоприятен прогностичен фактор при тези неоплазми.

Ценен принос в рутината диагностика е предложението интегративен, мултидисциплинарен подход в диагностиката и предсказване на отговор към лечение при ТНКГ с подчертаване на основната роля на класическата морфология в диагностиката им. Предлага се алгоритъм за разграничаване на метастатични ТНКГ от други метастатични тумори.

Практически значими са научните разработки, касаещи генотипно-фенотипните корелации при различни тумори. Проучени са пациентки с карцином на гърда и носителки на болестни мутации в BRCA1/BRCA2 гените и са дефинирани морфологично и имунохистохимично базирани скриниращи критерии за селекция на пациенти с вероятни мутации на BRCA1 гена при първичен карцином на яйчник.

С важно практическо значение е създаденият практически протокол за идентификация на лимфни съдове с коктейл от антитела, маркиращи миоепител и лимфни съдове, важни за ежедневната диагностика при диагностициране на ангиоинвазиност и инвазивност при карцином на гърдата.

В резултат на дългогодишни научни проучвания в областта на патология на женската полова система е установената диагностична значимост на експресията на тумор супресорния ген p16 INK 4a в нормален, реактивен и диспластичен епител, както и хистологичната и имунохистохимичната характеристика на ендометриалния карцином, при пациентки с рак на гърдата, лекувани с Тамохифен.

С приложно-практическо значение са описаните морфологични находки при различни лезии- ранна диагностика на HPV-ассоциираните карциноми на ларинкс и хипофаринкс с помощта на имунохистохимични техники, касаещи p16 INK 4a.

Свързани с хирургичната туморна и нетуморна патология са проучванията върху морфологията и имунофенотипа на гастроинтестиналните стромални тумори и ДД възможности при тези неоплазми.

С оригинално практическо и приложно значение са проучванията в областта на колопроктологията, дерматопатологията, ортопедичната и туморната офтальмология.

Доц. д-р С. Поповска взема участие и в морфологични експериментални модели за хипертония и токсично-идуцирана белодробна фиброза у плъхове.

С практико - приложно значение са издадените ръководства и препоръки за диагностика и лечение на карцином на белия дроб, невроендокринни тумори и на простатната жлеза в светлината на новите международни класификации на тези тумори.

Научните трудове на доц. Поповска се отличават със своята комплексност и всеобхватност-дефиниране и цялостно изследване на поставените задачи, интерпретация на разглежданата проблематика и приложението ѝ за решаването на диагностични проблеми.

Сред основните достойнства на научните й проучвания е практическата ориентация, целяща подобряване качеството на дейността на съвременната хирургична онкопатология.

По-конкретно основните приноси в научните публикации могат да се обобщят по следния начин: Приносни моменти са систематизирането на съвременните разбирания по молекуларната патология на карцинома на гърдата и въвеждане на сурогатната имунохистохимична класификация в рутинна дейност, подробните разработки върху морфологията и имунофенотипизирането на тройно негативния карцином на гърдата.

Важни приноси са системните проучванията в областта на влиянието на неоадювантната химиотерпия върху морфологията, експресията на онкопротеини и пролиферацията при карцином на гърдата, както и проучването на имунологичната реакция в стромата и регионалните лимфни възли при пациентки с карцином на гърда.

Приносен характер има интегрирането на теоретичните концепции с разработените практически алгоритми за диагностика на карцином на гърда, идентификация на лимфно-съдова инвазия и инвазивност. Ценно допълнение в ръководствата, учебниците и публикациите са разработените от кандидатката приложения за последователни стъпки в рутинната и молекуларна диагностика на карцином на гърда и бял дроб.

Значимост за преподавателската дейност са и авторските текстове в сферата на Клиничната патология в учебника за специалисти по здравни грижи и разработени тестове за изпит за студенти от Факултета по медицина.

Според авторската справка на кандидатката тя е усвоила нови диагностично – лечебни методи и експериментални методики в клиничната практика, като TUNEL - техника за доказване на ДНК фрагментация при апоптоза на парфинови срези, техника на тъканни микроцилинди, *in situ* хибридиционни техники (FISH и CISH) с опит при стомашен и карцином на млечната жлеза.

Кандидатката е и сред малцината патологи в страната, които владеят и прилагат методите на молекуларна патология като real time PCR за определяне на мутационен статус на EGFR и BRAF, в достатъчен обем за придобиване на професионална експертиза в тази иновативна област.

### **Заключение**

Описаните по-горе теоретико-научни и научно-приложни приноси и посочените качества на учебно-преподавателската дейност на доцент д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н. ми дават основания да дам отлична оценка на цялостната и научна дейност и да предложа тя да бъде избрана за академичната длъжност „професор“ в Медицински Университет-Плевен по професионално направление Научна специалност: 03.01.03- „Патоанатомия и цитопатология“

София, 24.05.2015 г.

проф. д-р Николай Д.Хаджиолов, д.м.н.