

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

на гл. ас. д-р Мартина Георгиева Стоева, дм

представени за участие в конкурс за заемане на АД „Доцент“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“, специалност „Обща и клинична патология“

Г7.1. M Kitanova, H Popov, S Gancheva, M Zhelyazkova-Savova, B Galunska, P Ghenev. Effects of vitamin K on liver steatosis and pancreatic lipomatosis in experimental model of metabolic syndrome. Trakia Journal of Sciences, 2016; 14 (4): pp 351-355.

PURPOSE: Recently new roles for vitamin K, different from that in coagulation, have been proposed, including prevention of cardiometabolic diseases. It was the aim of the present work to evaluate the impact of vitamin K treatment on the changes in liver and pancreas of rats with experimentally induced metabolic syndrome.

METHODS: Four groups of rats were used, as follows: one control group fed regular rat chow; one group fed high fat, high fructose (HFHF) diet for 12 weeks to induce a metabolic syndrome (MS) and two groups with MS treated with vitamin K1 and K2 respectively. At the end of the experiment, liver tissue and pancreatic were dissected out for morphological examination.

RESULTS: All groups of rats fed HFHF diet expressed liver histological changes consistent with steatosis. These alterations were more pronounced in the groups treated with vitamin K2 and K1. The pancreatic tissue of the HFHF fed animals showed similar degree of lipomatosis irrespective of treatment.

CONCLUSIONS: In rats with diet-induced MS, treatment with vitamin K1 and K2 did not produce the expected morphological evidence of improvement, even tended to aggravate the liver changes. These results disagreed with other effects of vitamin K that were established.

ЦЕЛ: напоследък се обсъждат нови функции на витамин К, различни от тези в кръвосъсирването, включително превенция на кардиометаболитни заболявания. Целта на настоящата работа беше да се оцени влиянието на лечението с витамин К върху промените в черния дроб и панкреаса на плъхове с експериментално предизвикан метаболитен синдром.

МЕТОДИ: използвани са четири групи плъхове, както следва: една контролна група, хранена с обикновена храна за плъхове; една група, приемала храна с високо съдържание на мазнини и фруктоза (ВСМФ) в продължение на 12 седмици за предизвикване на метаболитен синдром (МС) и две групи с МС, третирани съответно с витамин К1 и К2. В края на експеримента черният дроб и панкреасът бяха сецирани и взети за морфологично изследване.

РЕЗУЛТАТИ: при всички групи плъхове, хранени с диета с ВСМФ, се наблюдаваха хистологични промени в черния дроб, съответстващи на стеатоза. Тези промени бяха по-силно изразени в групите, третирани с витамин К2 и К1. Панкреатичната тъкан на

животните, хранени с ВСМФ, показва сходна степен на липоматоза независимо от лечението.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: при плъхове с диетично индуциран МС лечението с витамин К1 и К2 не води до очакваните морфологични доказателства за подобрение, дори има тенденция към задълбочаване на чернодробните промени. Тези резултати се разминават с други установени ефекти на витамин К.

Г7.2. Deyan Anakievski, P. Ivanova, Martina Kitanova. Laparoscopic Management of Congenital Mesoblastic Nephroma - Case Report. Urology case reports, 2019 July; 26:100979.

Congenital mesoblastic nephroma (CMN) also called leiomyomatous hamartoma is a mesenchymal renal tumor. CMN is the most common solid tumor in newborns and young infants which is basically benign. Pathologically there are three variants of CMN - classic (conventional), cellular (which is more aggressive) and mixed. In a complete surgical removal of the tumor (nephrectomy), the literature results are excellent.

Конгениталният мезобластен нефром (КМН), наричан още леймиоматозен харматом, е мезенхимен бъбречен тумор. КМН е най-често срещаният солиден тумор при новородени и малки деца, който по принцип е доброкачествен. Патологично съществуват три варианта на КМН - класически (конвенционален), клетъчен (който е по-агресивен) и смесен. При пълно хирургично отстраняване на тумора (нефректомия) литературните резултати са отлични.

Г7.3. Silvia Gancheva, Martina Kitanova, Peter Ghenev, Maria Zhelyazkova-Savova. Experimental model of subclinical vitamin K deficiency. Folia Medica, 2020; 62(2):378-384.

Introduction: Vitamin K (VK) is a co-factor in the post-translational gamma glutamic carboxylation of Gla-proteins. VK-dependent coagulation factors are carboxylated in the liver by VK1. Osteocalcin and Matrix-Gla protein (MGP) are carboxylated in extrahepatic tissues by VK2. A model of VK deficiency would be suitable for studying extrahepatic Gla-proteins provided that severe bleeding is prevented.

Aim: The aim of this work was to adapt an established protocol of vascular calcification by warfarin-induced inactivation of MGP as a calcification inhibitor, in an attempt to create a broader state of subclinical VK deficiency and to verify its safety.

Materials and methods: Two consecutive experiments, each lasting 4 weeks, were required to modify the dosing schedule of warfarin and VK1 and to adapt it to the Wistar rats used. The original high doses of warfarin used initially had to be halved and the protective dose of VK1 to be doubled, in order to avoid treatment-induced hemorrhagic deaths. The second experiment aimed to confirm the efficacy and safety of the modified doses.

To verify the VK deficiency, blood vessels were examined histologically for calcium deposits and serum osteocalcin levels were measured.

Results: The original dosing schedule induced VK deficiency, manifested by arterial calcifications and dramatic changes in carboxylated and uncarboxylated osteocalcin. The modified dosing regimen caused similar vascular calcification and no bleeding.

Conclusion: The modified protocol of carefully balanced warfarin and VK1 doses is an effective and safe way to induce subclinical VK deficiency that can be implemented to investigate VK-dependent proteins like osteocalcin.

Въведение: витамин К е кофактор в посттранслационното гама-глутаминово карбоксилиране на Gla-протеините. Зависимите от вит. К фактори на кръвосъсирването се карбоксилират в черния дроб от вит. К1. Остеокалцинът и Matrix-Gla протеинът (MGP) се карбоксилират в извънчернодробните тъкани от вит. К2. Моделът на дефицит на вит. К би бил подходящ за изучаване на екстрахепаталните Gla-протеини, при условие че се предотвратява тежко кървене.

Цел: целта на тази работа е да се адаптира утвърден протокол за съдови калциеви отлагания чрез индуцирана от варфарин инактивация на MGP като инхибитор на калцификацията, в опит да се създаде по-широко състояние на субклиничен дефицит на вит. К и да се провери неговата безопасност.

Материали и методи: два последователни експеримента, всеки с продължителност 4 седмици, бяха необходими за промяна на схемата на дозиране на варфарин и вит. К1 и за адаптирането ѝ към използваните плъхове от породата Wistar. Първоначално използваните високи дози варфарин трябваше да бъдат намалени наполовина, а защитната доза вит. К1 да бъде удвоена, за да се избегнат предизвиканите от лечението смъртоносни кръвоизливи. Вторият експеримент имаше за цел да потвърди ефикасността и безопасността на модифицираните дози.

За да се провери дефицитът на вит. К, кръвоносните съдове бяха изследвани хистологично за калциеви отлагания и бяха измерени серумните нива на остеокалцин.

Резултати: първоначалната схема на дозиране предизвиква дефицит на вит. К, който се проявява с артериални калцификати и драматични промени в карбоксилирания и некарбоксилирания остеокалцин. Модифицираната схема на дозиране предизвиква подобни съдови калциеви отлагания и не води до кървене.

Заклучение: модифицираният протокол с внимателно балансирани дози варфарин и вит. К1 е ефективен и безопасен начин за предизвикване на субклиничен дефицит на вит. К, който може да се прилага за изследване на вит. К-зависими протеини като остеокалцин.

Г7.4. Yankov Y, Yotsova R, Stoev L, Nikolaev N, Dimanov S, Stoeva M. A Case Report of Mandibular Gingival Metastasis From Sigmoid Colon Adenocarcinoma With Phenotypical Transformation Into Neuroendocrine Carcinoma. Cureus. 2024; 16(6): e62805.

This case report presents a 59-year-old female patient with mandibular gingival metastasis from adenocarcinoma of the sigmoid part of the colon, who underwent radical colectomy with simultaneous hysterectomy involving and left oophorectomy (due to tumor involvement) eight

years ago. Because of metastatic spread to the liver, a partial left lateral lobectomy was performed, and because of a metastatic lesion in the left adrenal gland, the latter was excised and a partial resection of the left kidney was performed. The patient was given a number of courses of chemotherapy, target therapy, and immunotherapy. In 2024, because of a tumor mass in the oral cavity that was growing and interfering with normal nutrition and speech, she was hospitalized and a radical resection of the lesion was performed along with the involved underlying bone of the lower jaw on the right. The morphological analysis revealed metastasis from large cell neuroendocrine carcinoma and the immunohistochemical stains verified the gastrointestinal origin of the lesion. The lesion was accepted as being a result of the phenotypical transformation of the primary adenocarcinoma of the sigmoid colon. The patient had a normal postoperative period and a smoothly healing wound and continued to be under the management of clinical oncologists supporting chemo-, targeted, and immunotherapy. However, five months after the appearance of the lesion and three months after its surgical removal, after a serious deterioration of her general condition, she passed away at home.

Този случай представя 59-годишна пациентка с метастаза от аденокарцином на сигма във венеца на мандибулата, която е претърпяла радикална колектомия с едновременно хистеректомия, включваща и лява оофоректомия (поради засягане от тумора) преди осем години. Предвид установено метастатично разпространение в черния дроб е извършена частична лява латерална лобектомия, а метастатична лезия в лявата надбъбречна жлеза става причина за изрязване на последната, като е осъществена и парциална резекция на левия бъбрек. Проведени са редица курсове химиотерапия, таргетна терапия и имунотерапия. През 2024 г. поради туморна маса в устната кухина, която нараства и пречи на нормалното хранене и говор, болната е хоспитализирана и е извършена радикална резекция на лезията заедно със засегнатата подлежаща кост на долната челюст вдясно. Морфологичният анализ показва метастази от едроклетъчен невроендокринен карцином и имунохистохимичните маркери потвърдиха стомашно-чревния произход на формацията. Лезията се приема като резултат от фенотипната трансформация на първичния аденокарцином на сигмата. Пациентката имаше нормален следоперативен период и гладко заздравяваща рана и продължи лечението си при клинични онколози, поддържащи химио-, таргетна и имунотерапия. За съжаление, пет месеца след появата на лезията и три месеца след оперативното ѝ отстраняване, след сериозно влошаване на общото ѝ състояние, тя екзитира в дома си.

Г7.5. Yankov Y, Yotsova R, Nikolaev N, Stoev L, Plachkov L, Dimanov S, Stoeva M. A Rare Case of a Plunging Ranula in a 42-Year-Old Male Patient: A Case Report. Cureus. 2024; 16(8): e68077.

Plunging ranulas are rare retention pseudocysts of the major salivary glands, most often of the sublingual gland, and usually occur in individuals from the first to the sixth decade of life with female predominance. Given their similar location and physical and imaging characteristics to thyroglossal cysts, distinguishing the two lesions is often a differential diagnostic dilemma even

for the experienced physician. This case report presents a 42-year-old man for whom a preliminary diagnosis of a thyroglossal duct cyst was made based on a physical examination. A neck ultrasound was performed and the lesion was surgically excised. However, pathological analysis revealed a plunging ranula of a salivary gland. A contrast-enhanced computed tomography (CT) of the neck was performed. It showed close proximity of the lesion to the right sublingual salivary gland. Because of this, it was assumed that the gland was associated with the occurrence of his condition, and the patient was offered a complete sialoadenectomy. However, the patient refused this plan of treatment. Approximately seven months later there was a recurrence for which he was operated on again. Despite the warning of a high probability of recurrence, the patient categorically refused sialadenectomy.

Ранулите са редки ретенционни псевдокисти на големите слюнчени жлези, най-често на подезичната жлеза, като обикновено се срещат при индивиди от първа до шеста декада от живота с преобладаване на женския пол. Като се има предвид тяхното сходно местоположение, физикални и образни характеристики с тиреоглосалните кисти, разграничаването на двете лезии често е диференциално-диагностичен проблем дори за опитния специалист. Този случай представя 42-годишен мъж, за когото въз основа на физикален преглед е поставена предварителна диагноза тироглосална киста. След направен ехографски преглед на шията, лезията беше хирургично отстранена. Хистологичният анализ обаче установява ранула на слюнчената жлеза. Направена е компютърна томография на шията с контрастна материя. Тя показва непосредствена близост на лезията до дясната подезична слюнчена жлеза. Локализацията предполага, че жлезата е свързана с възникването на това състояние и на пациента е предложена пълна сиаденоектомия. Той обаче отказа този план на лечение. Приблизително седем месеца по-късно имаше рецидив, поради който пациентът беше опериран отново. Въпреки предупреждението за висока вероятност от следващ рецидив, пациентът категорично отказа сиаденоектомия.

Г7.6. George S Stoyanov, Deyan L Dzhenkov, Martina Kitanova, Ivan S Donev, Peter Ghenev. Correlation Between Ki-67 Index, World Health Organization Grade and Patient Survival in Glial Tumors With Astrocytic Differentiation. Cureus, 2017; 9:e1396.

Glioblastoma multiforme (GBM) is a class IV astrocytic tumor, the most malignant of the four groups of World Health Organization (WHO) tumors with astrocytic differentiation.

Aim: The aim of this study was to establish whether a correlation exists between the Ki-67 index of tumors with astrocytic differentiation, WHO grade, and patient survival.

Materials and methods: A retrospective non-clinical approach to patient selection was chosen for the aim of the study. A total of 47 patients diagnosed and treated for CNS tumors with astrocytic differentiation in the St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria, from September 2012 to July 2016 were retrospectively included into the study cohort. The cases were tested for their immunohistochemistry (IHC) reaction with Ki-67 after their original Hematoxylin and Eosin and IHC slides were reviewed by a single author and blind coded. The Ki-67 positivity index of the nuclei was estimated after digitalization of the slides and calculated by the ImmunoRatio

automated counting tool. The individual Ki-67 index and patient survival of each case were statistically compared.

Results: The histopathological groups, after the blind Ki-67 index automated calculation was carried out, revealed no WHO grade I, two WHO grade II samples, four WHO grade III samples and 41 WHO grade IV cases, and these were included in the analysis. The two samples of WHO grade II astrocytic tumors had a mean Ki-67 index of 25%; however, they comprised tumors with an individual index of 43% and 7%, both individual values with a highly unlikely index for this group. The four samples of WHO grade III had a mean Ki-67 index of 4%, standard deviation ± 2.16 ($p > 0.05$), with the lowest index being 1% and the highest one being 6%. Both WHO grade II and III did not include enough samples to allow for a proper statistical analysis of patient survival. The 41 GBM cases had a mean Ki-67 index of 17.34%, standard deviation ± 10.79 ($p > 0.05$). Statistical analysis of the Ki-67 index divided dichotomously into two groups and patient survival revealed that cases with a high Ki-67 index had no significant difference in survival when compared to those with low expression.

Conclusions: Based on the reported results, the mean Ki-67 percentage of positive nuclei in GBM tumor samples cannot be used to estimate the survival of patients. However, Ki-67 remains a valuable IHC pathological tool.

Мултиформеният глиобластом (МГ) е най-злокачественият тумор с астроцитна диференциация, класифициран като IV степен според Световната здравна организация (СЗО).

Цел: целта на това проучване е да установи дали съществува корелация между пролиферативния индекс Ki-67 на туморите с астроцитна диференциация според степента на диференциация по СЗО и преживяемостта на пациентите.

Материали и методи: използван е ретроспективен подход към подбора на случаи. В проучването са включени общо 47 пациенти, диагностицирани и лекувани за тумори на ЦНС с астроцитна диференциация в Университетска болница "Света Марина" - Варна, България, от септември 2012 г. до юли 2016 г. Случаите са тествани с анти тяло Ki-67, като позитивността е определена след дигитализация на предметните стъкла и изчислена чрез автоматизирано броене. Индивидуалният индекс на Ki-67 и преживяемостта на пациентите за всеки случай е статистически сравнена.

Резултати: извършено е автоматично изчисляване на процент клетки с ядрената експресия на Ki67 при различните хистопатологични групи според степента на диференциация. Не са открити тумори с I степен по СЗО, намерихме два случая от II степен, четири случая от III степен и 41 случая от IV степен, които са включени в анализа. Двата астроцитни тумора от II степен имаха среден индекс Ki-67 от 25%, като са представени от тумори с индивидуален индекс от 43% и 7%. Четирите проби от III степен по СЗО имат среден индекс Ki-67 от 4%, стандартно отклонение $\pm 2,16$ ($p > 0,05$), като най-ниският индекс е 1%, а най-високият - 6%. И двете групи II и III степен по СЗО не включват достатъчно случаи, които да позволят правилен статистически анализ за преценка на преживяемост на пациентите. 41 случая на МГ имат среден индекс Ki-67 от 17,34%, стандартно отклонение $\pm 10,79$ ($p > 0,05$). Статистическият анализ на индекса Ki-67 се раздели дихотомно на две групи и резултатите

от изследването на преживяемостта на пациентите показва, че случаите с висок индекс Ki-67 нямат значителна разлика в преживяемостта в сравнение с тези с нисък процент експресия.

Заклучение: въз основа на докладваните резултати, средният процент на експресия в глиалните тумори на Ki-67 не може да се използва за оценка на преживяемостта на пациентите. Въпреки това, Ki-67 остава ценен маркер в патологоанатомичната практика.

Г7.7. George S Stoyanov, Martina Kitanova, Deyan L Dzhenkov, Peter Ghenev. The diagnostic dilemma of epithelial marker expression in glioblastoma. Pathology & Oncology Research, 2019; 25(2):809–810.

Glioblastoma Multiforme (GBM) is a hot topic for research as the intimacies of this type of malignancy seem to be a long way from being truly understood. Diagnostically however, despite decades of research and many attempts at standardizing the histopathological diagnostic process, GBM remains an entity to be diagnosed by experienced neuropathologists.

A key point in the pathological diagnostic process is the immunohistochemical (IHC) phenotypisation of tumor samples. While some glial specific IHC markers such as glial fibrillary acidic protein (GFAP) give a constant positive reaction, and are used as a diagnostic medium in GBM, there is a wide panel of IHC markers that give positive IHC reactions with GBM tissue samples. Some of these such as Vimentin are very unspecific and are mainly used as a positive control for IHC reactions, but can also be used in some instances to distinguish between epithelial and non-epithelial tumors.

Some IHC markers, such as cytokeratin (CK) AE1/AE3 and epithelial membrane antigen (EMA) are highly specific to epithelial cells, but can very often give positive IHC reaction with GBM tumor tissue, producing a diagnostic dilemma. Terada (2015) reported positive IHC expression of several types of keratin antibodies, especially for the CK AE1/AE3 antibody, confirming the findings reported by other similar studies. Terada also stated that this positivity is due to the production of keratin proteins from GBM cells, but this statement is not supported by anything more than IHC investigations.

However, IHC is not the most specific immunology based test and a phenotypically positive tissue sample on IHC may not truly express the antigens tested due to conformational mimicry between the antibody and a similar epitope in another antigen. Such is the case with keratins and perhaps also with other epithelial markers, such as EMA, in GBM.

Whilst many authors and practicing pathologists believe that IHC is a full proof testing method and that a high number of GBM cases express some type of keratin molecules, especially the epithelioid and giant-cell GBM subtypes. This is not entirely true, as demonstrated by Kriho et al. in 1997 in a comparative study of keratin expression in GBM. She concluded that the AE3 fraction of the CK AE1/AE3 antibody cocktail is the one that reacts with an antigen in GBM cells, however in immunoblot and electrophoresis test a protein with the characteristics of keratin filaments was not detected. Therefore, Kriho suggested that these IHC false positive results are

caused by a three-dimensional conformational mimicry with another intermediate cytoskeletal protein such as the dysmorphic GFAP produced by the neoplastic astrocytes.

Although the result of Kriho et al. have not been recreated since, the specifics of a Western immunoblot test highly outweigh those of IHC and are used in explaining the GBM-CK AE1/AE3 phenomena by a number of authors. Some authors such as Oh et al., who obtain similar IHC results and base a discussion and support Kriho's statements, without completely ruling out the possibility of some GBM actually producing keratin molecules, but stating it as highly unlikely based on the findings of IHC only.

Although not yet fully established and tested with means other than IHC, the positive reactions with EMA are another novel candidate for such false positive results, based again on the cellular specifics of the target antigen and the weak, mostly cytoplasmic IHC reaction with the EMA antibody, compared to the physiological membrane placement of EMA.

Мултиформеният глиобластом (МГ) е актуална тема на изследване, тъй като новостите при това злокачествено заболяване до голяма степен променят досегашното разбиране за него. От диагностична гледна точка обаче, въпреки десетилетия на изследвания и много опити за стандартизиране на хистопатологичния процес, МГ остава тумор, който трябва да бъде диагностициран от опитни невропатолози.

Ключов момент в патологичния диагностичен процес е имунохистохимичната (ИХХ) фенотипизация на тумора. Докато някои специфични глиални имунохистохимични маркери, като глиален фибриларен киселинен протеин (ГФКП), дават постоянна положителна реакция и се използват за диагностика на МГ, има широк панел от ИХХ маркери, които дават положителни реакции с тъканни проби от МГ. Някои от тях като Vimentin са много неспецифични и се използват главно като положителна контрола за имунохистохимична реакция, но понякога могат да бъдат използвани за разграничаване на епителни и неепителни тумори.

Някои имунохистохимични маркери, като цитокератин (СК) AE1/AE3 и епителен мембранен антиген (ЕМА) са специфични за епителните клетки, но много често могат да дадат положителна реакция на имунохистохимия с глиобластомна туморна тъкан, предизвиквайки диагностична дилема. Terada (2015) съобщава за позитивна ИХХ експресия на няколко вида кератинови антитела, особено за СКАЕ1/AE3, потвърждавайки и други подобни проучвания. Terada също така предполага, че тази положителна реакция се дължи на производството на кератинови протеини от глиобластомните клетки, но това твърдение не се подкрепя от други видове изследвания.

Имунохистохимията не е най-специфичният имунологичен тест и може да дава позитивен резултат поради конформационна мимикрия между антитялото и подобен епитоп в друг антиген. Такъв е случаят с кератините, а може би и с други епителни маркери, като ЕМА, в глиобластоми.

Макар че много автори смятат, че имунохистохимията е доказателствен метод за тестване и че голям брой случаи на МГ съдържат някакъв тип молекули кератин, особено епителоидните и гигантоклетъчни подтипове МГ. Това не е напълно вярно, както демонстрират Kriho et al. през 1997 г. в сравнително изследване на експресията на кератин

в МГ . Те достигат до извода, че фракцията АЕЗ на коктейла с антитяло СКАЕ1/АЕЗ е тази, която реагира с антигени в клетките на МГ, но при имуноблот и електрофореза протеин с характеристики на кератинови нишки не е открит. Следователно Kriho предполага, че тези имунохистохимично фалшиви положителни резултати са причинени от триизмерна конформационна мимикрия с друг междинен цитоскелетен протеин, като например дисморфен ГФКП, произведен от неопластичните астроцити. Някои автори като Oh et al., които получават подобни резултати от ИХХ, подкрепят твърденията на Kriho, без напълно да изключват възможността някои МГ всъщност да произвеждат кератинови молекули, но го посочват като много малко вероятно.

Въпреки че все още не са напълно установени и тествани с методи, различни от ИХХ, положителните реакции с ЕМА са друг нов кандидат за такива фалшиво положителни резултати. Те се дължат отново на клетъчните специфики на целевия антиген и слабата, предимно цитоплазмена реакция на ИХХ с антитялото ЕМА, в сравнение с физиологичното мембранно разположение на маркера.

Г7.8. George S Stoyanov, Jonathan S Sarraf, Boyko K Matev, Deyan L Dzhenkov, Martina Kitanova, Bogomil Iliev, Peter Ghenev, Anton B Tonchev, Yavor Enchev, Fernando Adami, Luis Eduardo W De Carvalho. A comparative review of demographics, incidence, and epidemiology of histologically confirmed intracranial tumors in Brazil and Bulgaria. Cureus, 2018; 10(2): e2203.

Intracranial tumors (ICTs) attract numerous scientific teams and tremendous financial resources worldwide. These lesions of the central nervous system (CNS) can be both benign and malignant in biological behavior as well as local or metastatic in origin. We compared data from two studies on primary and metastatic ICTs from Brazil and Bulgaria, based on histopathologically confirmed ICTs from tertiary health centers. Primary ICTs significantly outweigh the frequency of metastatic ICTs. Primary ICTs represent 86.45% in Brazil and 69.17% in Bulgaria, with around 60% of their totals being malignant. There is a statistical dominance of tumors from the neuroepithelial origin, with the most common entry being glioblastoma multiforme. The second-most common primary ICT group comprises tumors of meningeal origin. Metastatic ICTs show great variance; 13.55% in Brazil and 31.38% in Bulgaria of all ICT cases being attributed to them. However, metastatic ICTs are even a more diverse group than neuroepithelial tumors, with the majority of this group comprising metastatic colorectal adenocarcinoma (almost exclusively in males), metastatic breast adenocarcinoma in females, metastatic pulmonary carcinomas (primarily from the non-small cell group with a male predominance), and metastatic melanoma with an even gender ratio.

Интракраниалните тумори (ИКТ) привличат многобройни научни екипи и огромни финансови ресурси в световен мащаб. Тези лезии на централната нервна система (ЦНС) могат да бъдат както доброкачествени, така и злокачествени по своето биологично поведение и да имат първичен или метастатичен произход. Сравнихме данните от две

проучвания на първични и метастатични ИКТ от Бразилия и България, базирани на хистопатологично потвърдени ИКТ от третични здравни центрове. Първичните ИКТ значително надвишават честотата на метастатичните ИКТ. Първичните ИКТ представляват 86,45% от всички ИКТ в Бразилия и 69,17% в България, като около 60 % от общия им брой са злокачествени. Статистически преобладават туморите от невроепителен произход, като най-честият вид е мултиформеният глиобластом. Втората по честота група първични ИКТ включва тумори от менингиален произход. Метастатичните ИКТ показват големи различия; 13,55% в Бразилия и 31,38% в България от всички случаи на ИКТ се дължат на тях. Метастатичните ИКТ обаче са дори по-разнообразна група от невроепителните тумори, като по-голямата част от тази група включва метастатичен колоректален аденокарцином (почти изключително при мъже), метастатичен карцином на млечна жлеза при жени, метастатични белодробни карциноми (предимно от групата на недребноклетъчните, с преобладаване на мъжете) и метастатичен меланом с равномерно съотношение между половете.

Г7.9. George S Stoyanov, Deyan L Dzhakov, Martina Kitanova, Peter Ghenev, Anton B Tonchev. Demographics and Incidence of Histologically Confirmed Intracranial Tumors: A Five-year, Two-center Prospective Study. Cureus, 2017; 9(7):e1476.

Introduction: Intracranial tumors (ICTs) are a diverse group of malignancies that pose an immediate threat to patients' lives, no matter their local or metastatic origin, benign or malignant nature. These lesions have severe clinical courses and need to be diagnosed and treated as soon as possible, with pathological verification being the pivotal moment in the process of determining curative modalities.

Aim: The aim of this study was to compare the incidence of histologically confirmed ICTs in Eastern Bulgaria, based on their type (primary, metastatic, and non-tumor volume-occupying lesions (NVOL)), their respective subtypes, and incidence in a descriptive manner.

Materials and Methods: For a period of five full calendar years (January 1st, 2012 – December 31st, 2016), all histologically confirmed cases of intracranial tumors were prospectively collected from two individual tertiary healthcare institutions. The cases were then statistically analyzed in a descriptive manner, and incidences of primary, metastatic, and NVOL were compared with regards to their specific origins, types, and subtypes. Metastatic tumors were further segregated relative to their intracranial metastatic location.

Results: The total number of individual ICTs registered in the set timeframe was 822. Primary ICTs represented a total of 66.12% of the histologically confirmed cases, with the most common entries being tumors from a glial and meningeal origin, 30.90% were histologically confirmed as metastatic ICTs, from which the most common entries were of pulmonary origin, and the other 2.94% were NVOL. On behalf of their intracranial metastatic location, metastatic tumors were located predominantly in the supratentorial region, represented as a total of 87.80%, while the other 12.20% were located in the subtentorial region. Based on the descriptive analysis, the annual incidence per 100,000 capita of all ICTs is 9.12, comprised of 6.03 per 100,000 for primary ICTs,

2.82 per 100,000 for metastatic ICTs, and 0.27 per 100,000 for NVOL. The annual incidence of the most commonly diagnosed primary ICTs per 100,000 is 2.36 for meningioma, 2.03 for glioblastoma, and 0.48 for pituitary adenoma. The annual incidence of the most commonly diagnosed metastatic ICTs per 100,000 is 1.32 for lung cancer metastases, 0.28 for gastrointestinal tract (GIT) metastases, 0.22 for melanoma, and 0.17 for breast cancer metastases.

Conclusion: Based on our results, primary ICTs are operated and biopsied more than two times as much as metastatic ICTs and only a small fraction of neurosurgical interventions are undertaken due to NVOL. Metastatic ICTs are predominantly supratentorial with no evidence of a tumor predominantly metastasizing in the subtentorial region. The demographics reported in the study establish some aspects of age and gender preferences, as well as the annual incidence per 100,000 for the most commonly diagnosed types of ICTs in our population.

Въведение: интракраниалните тумори (ИКТ) са разнородна група от заболявания, които представляват непосредствена заплаха за живота, независимо от това дали са с метастатичен произход, с доброкачествена или злокачествена природа. Те трябва да бъдат диагностицирани и лекувани възможно най-рано, като морфологичната диагноза има основополагаща роля в процеса на определяне на терапевтичното поведение.

Цел: целта на това проучване е да се сравни честотата и вида на хистологично потвърдени вътремозъчни тумори в Източна България, въз основа на техния субтип (първични, метастатични и нетуморни обемзаемащи лезии).

Материали и методи: включени са хистологично потвърдени случаи на ИКТ, диагностицирани морфологично в две здравни заведения за период от пет пълни календарни години (1 януари 2012 г. – 31.12.2016 г.). На всички тези случаи беше приложен статистически дескриптивен анализ, като честотата на първичните, метастатичните и нетуморните обемзаемащи процеси беше изчислена в зависимост от техния специфичен произход, видове и подвидове. Метастатичните тумори бяха допълнително разделени по отношение на интракраниалното им местоположение.

Резултати: общият брой на отделните ИКТ, регистрирани в зададения период е 822. Първичните ИКТ представляват 66,12% от хистологично потвърдените случаи, като най-често срещани са туморите от глиален и менингиален произход, 30,90% са метастатичните тумори, от които най-чести са тези с белодробен произход, а останалите 2,94% са обемзаемащи процеси. Според локализацията си, метастатичните тумори са предимно в супратенториалната област (87,80% от случаите с метастази), а останалите 12,20% са разположени субтенториално. Дескриптивният анализ показва, че годишната честота на ИКТ е 9,12 на 100 000 души, което включва 6,03 на 100 000 за първичните тумори, 2,82 на 100 000 за метастатичните ИКТ и 0,27 на 100 000 за обемзаемащите процеси. Най-често диагностицираните първични ИКТ са менингиоми 2,36/100000, глиобластом 2,03/100000 и хипофизарен аденом 0,48/100000. Сред най-честите интракраниални метастази е тази от карцином на белия дроб 1,32/100000, от стомашно-чревния тракт 0,28/100000, от меланом 0,22/100000 и от мамарен карцином 0,17/100000.

Заключение: въз основа на нашите резултати първичните ИКТ се оперират и биопсират два пъти повече от метастатичните и само малка част от неврохирургичните интервенции

се извършват поради нетуморни обемзаемащи мозъчни процеси. Според локализацията си, метастатичните ИКТ са предимно супратенториално разположени, без да се открива тумор, който доминиращо метастазира в инфратенториалната област. Демографският анализ от проучването показва някои аспекти на възрастовото и полово разпределение на туморите, както и годишната честота на 100000 души население на най-често диагностицираните ИКТ в нашата популация.

Г7.10. George S Stoyanov, Martina Kitanova, Deyan L Dzhenkov, Peter Ghenev, Nikolay Sapundzhiev. Demographics of Head and Neck Cancer Patients: A Single Institution Experience. Cureus, 2017; 9(7):e1418.

Introduction: Head and neck cancer (HNC) comprises a diverse group of oncological entities, originating from various tissue types and organ localizations, situated in the topographical regions of the head and neck (H&N). This single institution retrospective study was aimed at establishing the HNC patient demographics and categorizing the individual incidence of H&N malignancies, regarding their organ of origin and main histopathological type.

Materials and methods: All histologically verified cases of HNC from a single tertiary referral center were reviewed in a descriptive retrospective manner. Data sampling period was 47 months.

Results: Male to female ratio of the registered HNC cases was 3.24:1. The mean age of diagnosis was 63.84 ± 12.65 years, median 65 years. The most common HNC locations include the larynx 30.37% (n = 188), lips and oral cavity 29.08% (n = 180), pharynx 20.03% (n = 124) and salivary glands 10.94% (n = 68), with other locations such as the external nose, nasal cavity and sinuses and auricle and external ear canal harboring a minority of the cases. The main histopathological groups include squamous cell carcinoma 76.74% (n = 475) and adenocarcinoma 6.14% (n = 38), with other malignant entries such as other epithelial malignancies, primary tonsillar, mucosa associated lymphoid tissue or parenchymal lymphomas, connective tissue neoplasias, neuroendocrine and vascular malignancies diagnosed in a minority of cases.

Conclusion: Considered to be relatively rare, HNC represents a diverse group of oncological entities with individual and specific demographic characteristics. The reported single institution results appear representative of the national incidence and characteristics of HNC.

Въведение: карциномите на глава и шия включват разнообразна група новообразувания, произхождащи от различни видове тъкани в органите, разположени в топографските области на главата и шията. Това е ретроспективно проучване, имащо за цел създаването на демографски характеристики на пациентите и категоризиране на индивидуалната честота на злокачествените заболявания на главата и шията според техния органен произход и хистопатологичен вид.

Материали и методи: всички случаи на тумори на глава и шия, диагностицирани в една университетска болница, бяха прегледани ретроспективно за периодът от 47 месеца.

Резултати: съотношението мъже към жени в регистрираните случаи на тумори на глава и шия е 3,24:1. Средната възраст на пациентите е 65 години ($63,84 \pm 12,65$ години). Най-често срещаните тумори са на ларинкс 30,37% (n = 188), устни и устна кухина 29,08% (n = 180),

фаринкс 20,03% (n = 124) и слюнчени жлези 10,94% (n = 68). По-редки локализации са външния нос, носната кухина и синусите, ушната мида и външният ушен канал. Основните хистопатологични групи включват плоскоклетъчен карцином 76.74% (n = 475) и аденокарцином 6.14% (n = 38). Други злокачествени новообразувания като епителни тумори на тонзилите, лимфоми, неоплазии на мезенхимната тъкан и невроендокринни тумори представляват по-малка част от случаите.

Заклучение: считани за сравнително редки, туморите на глава и шия представляват разнообразна група от онкологични образувания с индивидуални и специфични демографски характеристики. Отчетените резултати са представителни за националната честота и характеристиките на злокачествените тумори на глава и шия.

Г8.1. Stoeva M. Updates in the classification of prostate tumors: changes in content and terminology, molecular genetics. Varna Medical Forum, 2023; Vol. 12 (1): 83-88.

The 5th edition of the WHO Classification of Urinary and Male Genital Tumors was published in 2022, six years after the previous classification was introduced. It presents a detailed update of the classification of tumors of the genitourinary system. The focus of this review article is on prostate carcinoma, highlighting the changes in the prostate gland chapter but also discussing changes in various chapters of the book related to the prostate tumor nomenclature. Although significant changes have not been made in the section on prostate gland neoplasms, some of the essential updates cover content reorganization, standardization of the approach to mitotic count assessment, genomic nomenclature, and units for reporting tumor measurements. The terms “variant,” “subtype,” and “histological pattern” are clearly defined. A new designation for basal cell carcinoma of the prostate has also been introduced. In addition, the review article will explore and examine the molecular pathology of prostate carcinoma.

Петото издание на класификацията на СЗО за туморите на отделителната и мъжката полова система беше публикувано през 2022 г., шест години след представянето на последната класификация. То включва подробна актуализация на класификацията на туморите на пикочно-половата система. Фокусът на тази обзорна статия е върху карцинома на простатната жлеза, наблягайки на промените в главата за проста тата, но също така обсъжда промените в различни глави от книгата, които са свързани с номенклатурата на простатните тумори. Въпреки факта, че не са направени големи промени в раздела за неоплазмите на простатната жлеза, някои от съществените актуализации обхващат реорганизация на съдържанието, стандартизиране на подхода за оценка на митотичния брой, геномните номенклатури и единиците за отчитане на туморните размери. Термини те „вариант“, „подвид“ и „хистологичен модел“ са ясно дефинирани. Въведено е и ново наименование за базалноклетъчния карцином на простатната жлеза. Молекулярната патология на простатния карцином също ще бъде обсъдена в настоящата обзорна статия.

Г8.2. Stoeva M. Recent updates in the evaluation of histopathological characteristics of prostate cancer. Varna Medical Forum, 2023; Vol. 12 (1): 89-94.

Adenocarcinoma of the prostate is the second-most common malignant tumor in the male population. The fifth edition of the WHO Classification of the Urinary and Male Genital Systems focuses on recent data regarding various prognostic factors in the context of histopathology.

Some of the most significant updates include:

- (1) Clear differentiation between ductal carcinoma and PIN-like prostate adenocarcinoma, with the latter now defined as a subtype of acinar adenocarcinoma;
- (2) Using the “AIP” terminology in biopsies that are inconclusive of IDC-P versus HGPIN;
- (3) Discussion of the histopathological features of the treatment-related neuroendocrine carcinoma of the prostate gland in its own separate section in the prostate cancer chapter;
- (4) Accent is put on the cribriform morphological pattern as it is related to much worse prognosis than the other Gleason pattern 4's;
- (5) The newest recommendations for the forming of the Gleason score are presented and a detailed comparison between the ISUP's and GUPS's approach is made in order to define tertiary Gleason pattern. Some of the data is inconclusive and requires further extensive research.

Аденокарциномът на простатната жлеза е вторият по честота злокачествен тумор сред мъжката популация. Петото издание на Класификацията на СЗО за туморите на отделната и мъжката полова система се фокусира върху натрупаните през последните години данни за множество прогностични фактори в кон текста на хистопатологията.

Някои от най-значимите актуализации включват:

- (1) Ясно разграничение между дуктален карцином и ПИН-подобен простатен аденокарцином, което се постига чрез дефиниране на последния като подвид на ацинарния аденокарцином;
- (2) Използване на терминологията „атипична интрадуктална пролиферация“ в оценката на биопсии, при които е трудна диференциалната диагноза между интрадуктален карцином на простатната жлеза и високостепенен ПИН;
- (3) Обсъждане на хистопатологичните характеристики на свързания с лечението невроендокринен карцином на простатната жлеза в отделен раздел в главата за простатната жлеза;
- (4) Обърнато е специално внимание на крибриформния модел на растеж, тъй като той се асоциира с много по-лоша прогноза в сравнение с другите варианти на Gleason pattern 4;
- (5) Представени са най-новите препоръки за оценка на Gleason score и е направено подробно сравнение между подхода на ISUP и GUPS за определяне на терциерния Gleason pattern. Някои от данните са неубедителни и подлежат на задълбочени допълнителни изследвания.

Г8.3. M Kitanova, P Ghenev. Chronic cold exposure: A white adipose tissue browning factor. Adipobiology, 2015; 7:43-45. ISSN 1313-3705.

In the human body, there are two major subtypes of adipose tissue, white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT). Using 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), an intravenously administered radioactive glucose analog, it was demonstrated with positron emission tomography and computed tomography that the main BAT depots were disseminated throughout the human body (around the thoracic aorta, common carotid artery, brachiocephalic brachiocephalic artery, kidney, adrenal glands, liver, pancreas, in anterior mediastinum, supraclavicular fossa, axilla and thoracic paravertebral loci, also between neck muscles). The magnitude of FDG uptake by BAT was reported to increase with exposure to low temperature, hence cold exposure being considered one of the major browning factors (the myokine and adipokine irisin as well as other browning factors are not in the scope of present Dance Round).

While WAT stores lipids, BAT has the ability to increase energy expenditure realized by uncoupling respiration from ATP synthesis realized by uncoupling protein 1. The knowledge about WAT and BAT were enriched with their two phenotypic expressions, namely brite (brown in white) and bruscle (brown in skeletal muscle) adipocytes. Brite (also known as beige) adipocytes sporadically reside within white WAT and emerge in response to certain environmental cues, such as chronic cold exposure, exercise, long-term treatment with PPAR γ agonists (e.g., rosiglitazone). This process is known as “browning” of WAT. Beige adipocytes are disseminated throughout the human body (in the cervical, supraclavicular, axillary, paravertebral regions, around epicardial coronary artery). Taken together, brown adipobiology became a challenge in the current biomedical research.

We report an autopsy case of a 66-year-old man who died during the winter from chronic heart failure exacerbated by bilateral pneumonia. He had been homeless for the last years so he had been chronically exposed to cold weather, especially during the last months of his life.

Intriguingly, histological examination of routinely processed sections of organs, revealed some unusual findings of the adipose tissue. First, substantial amount of multilocular, that is, brown/brite, adipocytes were present in greater amount in their usual location, including around adrenal glands. Next, besides their typical localization they were also found scattered in the subepicardial adipose tissue and intramyocardially.

The described appearance of periadrenal, epicardial and intramyocardial adipose tissue inevitably elicited subsequent question: What is the reason for these uncommon findings in this case? All we knew for the patient was that he had been homeless and he died in the middle of the winter. Similar findings occur in mice subjected to intermittent cold exposure. These facts are tempting to suggest that in our case, it was the chronic cold exposure that triggered both expansion of BAT and browning of WAT.

В човешкото тяло има два основни подтипа мастна тъкан - бяла мастна тъкан (БМТ) и кафява мастна тъкан (КМТ). С помощта на 18Ф-флуорозексиглюкоза (FDG), интравенозно приложен радиоактивен аналог на глюкозата, с позитронно-емисионна томография и компютърна томография беше доказано, че основните депа на БМТ са

разпръснати по цялото човешко тяло (около гръдната аорта, общата сънна артерия, брахиоцефалната артерия, бъбреците, надбъбречните жлези, черния дроб, панкреаса; в предния медиастинум, надключичната ямка, подмишниците и гръдните паравертебрални локуси, също и между мускулите на шията). Някои проучвания показват, че степента на поглъщането на FDG от КМТ се увеличава при излагане на ниска температура, поради което излагането на студ се счита за един от основните фактори за покафеняване (миокинът и адипокинът иризин, както и други фактори за покафеняване не са в обхвата на настоящата дискусия).

Докато БМТ складира липиди, КМТ има способността да увеличава енергоразхода чрез разделяне на дишането от синтеза на АТФ, което се постига чрез отделяне на протеин 1. Познанията за БМТ и КМТ се обогатиха с двете им фенотипни проявления, а именно *brite* (*brown in white*, кафява в бяла) и *bruscle* (*brown in muscle*, кафява в скелетните мускули) адипоцити. *Brite* (известни още като бежови) адипоцити спорадично се намират в БМТ и се появяват в отговор на определени сигнали от околната среда, като хронично излагане на студ, физически упражнения, продължително лечение с агонисти на PPAR γ (напр. розиглитазон). Този процес е известен като „покафеняване“ на БМТ. Бежовите адипоцити са разпръснати по цялото човешко тяло (в шийните, надключичните, аксиларните, паравертебралните области, около коронарните артерии в епикарда). Кафявата адипобиология се превърна в предизвикателство в настоящите биомедицински изследвания.

Представяме аутопсионен случай на 66-годишен мъж, починал през зимата от хронична сърдечна недостатъчност, изострена от двустранна пневмония. През последните години той е бил бездомник, така че е бил хронично изложен на студено време, особено през последните месеци от живота си.

Интригуващо е, че хистологичното изследване на материалите от органите разкрива някои необичайни находки в мастната тъкан. Първо, значително количество мултилокулирани, т.е. кафяви/*brite*, адипоцити се откриха в по-голямо количество на обичайното си място, включително около надбъбречните жлези. Също така, освен в типичната им локализация, те бяха открити и разпръснати в субепикардната мастна тъкан и интрамиокардно.

Описаната поява на периадренална, епикардна и интрамиокардна мастна тъкан неминуемо предизвика последващ въпрос: Каква е причината за тези необичайни находки в този случай? Единственото, което знаехме за пациента, беше, че е бил бездомник и е починал посред зима. Подобни находки се срещат при мишки, подложени на периодично излагане на студ. Поради тези факти е изкушаващо да се предположи, че в нашия случай именно хроничното излагане на студ е предизвикало както разширяването на КМТ, така и покафеняването на БМТ.

Г8.4. Stoev L., Stoeva M. Practical algorithms for the diagnosis of some salivary gland tumors. Varna Medical Forum, 2023; Vol. 12 (1): 75-82.

Salivary glands represent one of the most complex organ localizations in terms of routine diagnostic practice in pathoanatomy. This is due to the fact that the tumors originating from them show enormous morphological diversity and a number of overlapping histological features. Despite the WHO's attempt to simplify the tumor classification in its latest edition, more than 30 types of neoplasias still require precise study for a successful diagnostic process.

Determining the malignant potential of basaloid and biphasic tumors is sometimes a particularly complex task.

It is important to know the basic cytoarchitectural features of each type of tumor, in particular whether the tumor shows double luminal-abluminal cell differentiation, so that the diagnosis can be made logically by analyzing the cellular components, cellular arrangement, and extracellular components. Therefore, when formulating a diagnosis, one should not rely on isolated fields of the tumor but take into account the overall characteristics, the most important of which are the tumor borders, the cellular composition and arrangement in the tumor tissue, the characteristics of individual cells, and the presence and characterization of myoepithelial stroma.

In this review article, we discuss current recommendations and algorithms for distinguishing some salivary gland tumors that pose more frequent diagnostic problems.

Слюнчените жлези представляват една от най-сложните органни локализации по отношение на рутинната диагностична практика в патоанатомията. Това се дължи на факта, че произхождащите от тях тумори показват огромно морфологично многообразие и редица припокриващи се хистологични черти. Въпреки опита на СЗО да опрости туморната класификация в последното ѝ издание, все още над 30 вида неоплазии изискват прецизно изучаване за осъществяване на успешен диагностичен процес.

Определянето на малигнения потенциал на базалоидните и бифазните тумори е понякога особено сложна задача.

Важно е да се познават основните цитоархитектурни характеристики на всеки тип тумор, по-специално дали туморът показва двойна луминално-аблуминална клетъчна диференциация, така че диагнозата да може да бъде направена логично чрез анализ на клетъчните компоненти, клетъчното разположение и извънклетъчните компоненти. Следователно при формулиране на диагноза не трябва да се разчита на изолирани полета на тумора, а трябва да се вземат под внимание цялостните характеристики, най-важните от които са туморните граници, клетъчният състав и подреждане в туморната тъкан, характеристиката на отделните клетки, наличието и характеристиката на миоепителна строма.

В тази обзорна статия ние разглеждаме съвременни препоръки и алгоритми за разграничаване на някои тумори на слюнчените жлези, създаващи по-чести диагностични проблеми.

Г8.5. Stoev L., Stoeva M., Tzaneva M. Tetraspanin 151 and its role in carcinogenesis. Varna Medical Forum, 2021; Vol. 10 (2): 111-117.

CD151, a member of the tetraspanin protein family, is a transmembrane protein involved in a number of physiological processes such as maintaining cell integrity, intercellular transport, wound healing, and more. It is not the main participant in these functions, but rather acts as a mediator molecule, interacting with other tetraspanins, integrins, adhesion receptors, signaling receptors and matrix metalloproteases. It is commonly expressed in endothelial cells and platelets, and its overexpression is associated with processes of progression and metastasis in neoplastic diseases. CD151, associated with laminin and laminin-binding integrins, is involved in the regulation of carcinogenesis. CD151 has been shown to play a significant role in the de novo carcinogenesis and progression of squamous cell carcinoma of the skin, influencing transcription factors related to the processes of cell proliferation and apoptosis. There are reports in the scientific literature of the association of impaired regulation of various tetraspanins with malignancies in humans. A number of authors have also reported that CD151 overexpression has been associated with a poor prognosis in cancers of the lung, colon, esophagus, pancreas and endometrium.

In prostate cancer, overall survival rates were found to be significantly higher with low CD151 expression than with high expression. This tendency is particularly pronounced in highly and moderately differentiated tumors.

Significant heterogeneity of CD151 expression in different tumor tissues was observed. The intensity of staining is noticeably lower in well-differentiated squamous cell carcinoma of the oral cavity. The expression gradient of CD151 is particularly noticeable at the front of tumor growth.

Large-scale prospective and retrospective studies on various types of malignant tumors have established CD151 as a prognostic marker for tumor therapy with minimal side effects on normal cells.

CD151, представител на белтъчното семейство на тетраспанините, е трансмембранен протеин, взимащ участие в редица физиологични процеси като поддържане на клетъчната цялост, междуклетъчен транспорт, зарастване на рани и др. Той не е главен участник в тези функции, а по-скоро действа като молекула-посредник, взаимодействаща с други тетраспанини, интегрини, рецептори на адхезия, сигнални рецептори и матриксни металлопротеази. Обикновено се експресира в ендотелните клетки и тромбоцитите, а свръхекспресията му се свързва с процеси на прогресия и метастазиране при неопластични заболявания. CD151, асоцииран с ламинин и ламинин-свързващи интегрини, участва в регулирането на канцерогенезата. Установено е, че CD151 има съществена роля в de novo канцерогенезата и прогресията на плоскоклетъчен карцином на кожата, повлиявайки транскрипционни фактори, имащи отношение към процесите на клетъчна пролиферация и апоптоза. В научната литература има съобщения за асоцииране на нарушената регулация на различни тетраспанини със злокачествени заболявания при хора.

Редица автори съобщават също, че свръхекспресията на CD151 се свързва с лоша прогноза при карцином на белия дроб, дебелото черво, хранопровода, панкреаса и

ендометриума. При карцинома на простатната жлеза е установено, че при ниска експресия на CD151 общата преживяемост е значително по-висока в сравнение със случаите с висока експресия. Тази тенденция е особено добре изразена при високо- и умеренодиференцираните тумори.

Установена е значителна хетерогенност на експресията на CD151 в различни туморни тъкани. Интензитетът на оцветяване е забележимо по-слаб при добре диференцирания плоскоклетъчен карцином на устната кухина. Градиентът на експресията на CD151 е особено забележим във фронта на туморния растеж.

Масштабните проспективни и ретроспективни проучвания върху различни видове малигнени тумори установяват CD151 като прогностичен маркер за терапия на тумори с минимални странични ефекти върху нормалните клетки.

Г8.6. Ghenev P, Kitanova M, Popov H, Evtimov N, Stoev S, Tonchev A, Chaldakov G. Neuroadipobiology of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. An immunohistochemical study of neurotrophins. Adipobiology 2016, 8: pp 55-58. ISSN 1313-3705.

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) is an inherited disorder of cardiomyocyte-to-cardiomyocyte adhesion proteins associated with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. It is characterized by progressive fibrofatty replacement of right ventricular myocardium. The presence of adipose tissue either with or without fibrous tissue, scattered among cardiomyocytes is the histological hallmark of the disease. Being in the myocardium, adipocytes trigger damage to cardiomyocytes, thus causing electrical instability of the right ventricular myocardium, but the molecular pathogenesis of such an electrical instability in ARVD is still unclear. Since (i) adipose tissue replacement of cardiomyocytes is the most essential histological finding in ARVD, (ii) nerve growth factor (NGF) exerts an arrhythmogenic effect related to sudden cardiac death, and (iii) adipose tissue produces NGF and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the aim of the present study is to analyze immunohistochemically ARVD-related adipocytes with special attention to the expression of NGF and related neurotrophins, BDNF and neurotrophin-3 (NT-3) and their respective TrkA, TrkB and TrkC receptors. Eight cases with ARVD were autopsy proven. The present results demonstrate that the intramyocardial adipocytes and cardiomyocytes in ARVD express NGF/TrkA and NT-3/TrkC, suggesting that they may play a substantial part in life-threatening myocardial electrical instability.

Аритмогенната деснокамерна дисплазия (ARVD) е наследствено нарушение на адхезивните протеини между кардиомиоцитите, свързано с камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт. То се характеризира с прогресивно фибромастно заместване на деснокамерния миокард. Наличието на мастна тъкан със или без фиброзна тъкан, разпръсната сред кардиомиоцитите, е хистологичният отличителен белег на заболяването. Намирайки се в миокарда, адипоцитите предизвикват увреждане на кардиомиоцитите, като по този начин причиняват електрическа нестабилност на дяснокамерния миокард, но молекулярната патогенеза на такава електрическа нестабилност при ARVD все още не е

изяснена. Тъй като (i) заместването на кардиомиоцитите с мастна тъкан е най-съществената хистологична находка при ARVD, (ii) нервният растежен фактор (NGF) упражнява аритмогенен ефект, свързан с внезапната сърдечна смърт, и (iii) мастната тъкан произвежда NGF и мозъчен невротрофичен фактор (BDNF), целта на настоящото проучване е да се анализират имунохистохимично адипоцитите, свързани с ARVD, като се обърне специално внимание на експресията на NGF и свързаните с него невротрофини, BDNF и невротрофин-3 (NT-3) и съответните им рецептори TrkA, TrkB и TrkC. Осем случая с ARVD бяха доказани при аутопсия. Настоящите резултати показват, че интрамиокардните адипоцити и кардиомиоцити при ARVD експресират NGF/TrkA и NT-3/TrkC, което предполага, че те могат да играят съществена роля в животозастрашаващата електрическа нестабилност на миокарда.

Пълнотекстова публикация в научно списание, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „доцент“

George S Stoyanov, Nevena Yanulova, Lyuben Stoev, Nedyalka Zgurova, Viktoriya Mihaylova, Deyan L Dzhenkov, Martina Stoeva, Nadezhda Stefanova, Kalin Kalchev, Lilyana Petkova. Temporal Patterns of COVID-19-Associated Pulmonary Pathology: An Autopsy Study. Cureus, 2021; 13(12): e20522.

Introduction: The novel coronavirus variant - severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the disease it causes clinically (novel coronavirus disease 2019 or COVID-19) have placed medical science into a frenzy due to the significant morbidity and mortality, as well as the myriad of clinical complications developing as a direct result of infection. The most notable and one of the most severe changes in COVID-19 develops in the lungs.

Materials and methods: All cases of real-time polymerase chain reaction (rtPCR)-proved COVID-19 subjected to autopsy were withdrawn from the central histopathology archive of a single tertiary medical institution - St. Marina University Hospital - Varna, Varna, Bulgaria. Pulmonary gross and histopathology changes observed on light microscopy with hematoxylin and eosin as well with other histochemical and immunohistochemical stains were compared with the time from patient-reported symptom onset to expiration, to compare the extent and type of changes based on disease duration.

Results: A total of 27 autopsy cases fit the established criteria. All cases clinically manifested with severe COVID-19. From the selected 27 cases, n=14 were male and n=13 were female. The mean age in the cohort was 67.44 years (range 18-91 years), with the mean age for males being 68.29 (range 38-80 years) and the mean age for females being 66.54 (range 18-91 years). Gross changes in patients who expired in the first 10 days after disease onset showed a significantly increased mean weight - 1050g, compared to a relatively lower weight in patients expiring more than 10 days after symptom onset - 940g. Histopathology changes were identified as intermittent (developing independent from symptom onset and persisting) - diffuse alveolar damage with hyaline membranes - acute respiratory distress syndrome, endothelitis with vascular degeneration

and fibrin thrombi; early (developing within the first week, but persisting) - type II pneumocyte hyperplasia, alveolar cell multinucleation and scant interstitial mononuclear inflammation; intermediate (developing within the late first and second weeks) - Clara cell hyperplasia and late (developing after the second week of symptom onset) - respiratory tract and alveolar squamous cell metaplasia and fibrosis.

Conclusion: COVID-19-associated pulmonary pathology, both gross and histopathology, show a time-related dynamic with persistent early and a myriad of later developing dynamic changes in patients with severe disease. These changes underline both the severity of the condition, as well as the mechanisms and the probability of long-lasting severe complications in patients with post-COVID syndrome.

Въведение: новият вариант на коронавируса - коронавирус 2 с тежък остър респираторен дистрес синдром (SARS-CoV-2) и заболяването, което той причинява клинично (ново коронавирусно заболяване 2019 или COVID-19), доведоха медицинската наука до лудост поради значителната заболяемост и смъртност, както и множеството клинични усложнения, развиващи се като пряк резултат от инфекцията. Най-забележителните и едни от най-тежките промени при COVID-19 се развиват в белите дробове.

Материали и методи: всички случаи на COVID-19, доказани с полимеразна верижна реакция в реално време (rtPCR) и подложени на аутопсия, бяха изследвани от централния хистопатологичен архив на едно лечебно заведение от трето ниво - УМБАЛ „Света Марина“ - Варна, Варна, България. Макроскопските и хистологични белодробни промени, наблюдавани чрез светлинна микроскопия, оцветени с хематоксилин и еозин, както и с други хистохимични и имунохистохимични методи, бяха сравнени с времето от началото на симптомите, съобщени от пациента, до смъртния изход от болестта, за да се определят степента и видът на промените в зависимост от продължителността на заболяването.

Резултати: общо 27 аутопсионни случая отговарят на установените критерии. При всички случаи се наблюдаваше тежка клинична изява на COVID-19. От избраните 27 случая n=14 са мъже и n=13 са жени. Средната възраст в кохортата е 67,44 години (диапазон 18-91 години), като средната възраст при мъжете е 68,29 години (диапазон 38-80 години), а средната възраст при жените е 66,54 години (диапазон 18-91 години). Макроскопските промени при пациентите, които са починали през първите 10 дни след началото на заболяването, показват значително повишено средно тегло на белите дробове - 1050 г, в сравнение с относително по-ниското тегло при пациентите, починали повече от 10 дни след началото на симптомите - 940 г. Хистологичните промени бяха определени като интермитентни (развиващи се независимо от появата на симптомите и персистиращи) - дифузно алвеоларно увреждане с хиалинни мембрани - остър респираторен дистрес синдром, ендотелит със съдова дегенерация и фибринови тромби; ранни (развиващи се през първата седмица, но продължаващи след това) - хиперплазия на тип II пневмоцитите, наличие на многоядрени алвеоларни клетки и оскъдно интерстициално мононуклеарно възпаление; междинни (развиващи се в края на първата и през втората седмица) - хиперплазия на Клара клетките и късни (развиващи се след втората седмица от появата на симптомите) – плоскоклетъчна метаплазия на дихателните пътища и алвеолите и фиброза.

Заключение: както макроскопската, така и хистологичната белодробна патология, свързана с COVID-19 инфекция, показва времева динамика, с устойчиви ранни и множество по-късно развиващи се промени при пациенти с тежко заболяване. Тези промени стоят в основата както на тежестта на състоянието, така и на механизмите и вероятността за дълготрайни тежки усложнения при пациенти с пост-COVID синдром.