

РЕЗЮМЕ НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА Д-Р ЯВОР КАШЛОВ, ДМ

1. Микрорибонуклеинова киселина 208a – биомаркер за диагноза при сърдечно-съдови заболявания

Authors: Кашлов Я, Щерев И, Цонев Н, Георгиева Ж, Георгиев Св

Publication date: 2014

Journal: Наука кардиология

Issue: 5 (87)

Pages: 255-260

Publisher: АРБИЛИС

Микрорибонуклеионовите киселини (miRNA) са малки РНК-молекули, изградени от около 21–25 нуклеотида (средно 22), които не кодират протеини, но имат важна функция за регулиране на генната експресия. Според класическия модел, за да се изяви даден ген, информацията, кодирана в ДНК, се презаписва в информационна РНК, след това се превежда в рибозомите и се синтезира съответният протеин. Скоростта на образуване на нови белтъци подлежи на регулация и обичайно регулиранозвено е презаписването на ДНК в РНК. Микрорибонуклеиновите киселини функционират на по-късен етап като посттранскрипционни регулатори на генната експресия. miRNAs не кодират протеин, но при свързване с тяхната таргетна иРНК в специфична последователност негативно регулират експресията на свързаната с иРНК цел или инхибират транслацията на иРНК. Въпреки че най-често намаляват генната експресия, те също така могат да доведат до повишена генна експресия чрез потискане на изявата на инхибиторните гени. Алтернативно, супресията на miRNA може да доведе до повишена експресия на гени, които са били преди това потиснати.

2. First line 5-FU-based chemotherapy with/without bevacizumab for metastatic colorectal cancer: one center experience results

Authors: Assia Konsoulova, Ivan Donev, Nikolay Conev, Sonya Draganova, Trifon Chervenkov, Nadezhda Petrova, Eleonora Dimitrova, Petar Ghenev, Yavor Kashlov, Dimitar Kalev

Publication date: 2015/10/5

Journal: Scripta Scientifica Medica

Volume: 47

Pages: 20-25

Purpose: Colorectal cancer is the second leading cause of cancer mortality in the United States. According to the National Institute of Statistics in Bulgaria for 2012 there have been 2370 newly diagnosed colon cancer and 1664 rectal cancer cases and the total number of registered patients is 29995. Adding Bevacizumab to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer improves progression-free survival but yet no predictive markers for patient selection have been described and proved in the clinical practice. In our study we examined two plasma biomarkers that may correlate with response to first line Bevacizumab containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.

Patients and Methods: 54 patients with metastatic colorectal cancer were assigned to first line 5-Fu-based chemotherapy with/without Bevacizumab. The primary end point was progression-free survival, with additional determination of response and toxicity. Blood samples were collected at base-line from all 54 patients prior to initiation of chemotherapy and Bevacizumab. Plasma samples were stored at -80°C until analysis at the Immunology Laboratory at the University Hospital "St. Ma-rina" (Varna, Bulgaria) by a multiple-step sandwich immunoassay Human ELISA VEGF121 and VEGF165 kits.

Results: The median progression-free survival for the group treated with CT/Bev was 8.8 months, compared with 5.4 months for the group treated with chemotherapy alone (95% CI, log-rank test $P = 0.003$). The corresponding overall response rates were 19.3% and 10.2% respectively ($P < 0.05$ for CT/Bev vs CT).

Conclusion: The addition of Bevacizumab to 5-Fu based chemotherapy improves progression-free survival duration for patients with metastatic colorectal cancer. We could not find any association between pretreatment plasma levels of VEGF 121 and 165 and worse PFS.

3. Програмирана некроза и сърдечно-съдови заболявания

Authors: Кашлов Я, Щерев И, Цонев Н, Георгиева Ж, Георгиев Св

Publication date: 2016

Journal: Наука кардиология

Issue: 1

Pages: 24-26

Publisher: АРБИЛИС

Още в средата на XIX в. Рудолф Вирхов описва некрозата като форма на клетъчна смърт. Оттогава тя е идентифицирана едновременно като причина и следствие на различни патологични процеси. Един век по-късно се доказва друга форма на клетъчната смърт – апоптоза. Сега е установено, че този процес се задвижва с помощта на набор от молекулярни механизми, които програмират смъртта на клетката. Често се твърди, че некрозата се различава от апоптозата поради убеждението, че некрозата не се ръководи от програмирани молекулярни събития, но с течение на времето става ясно, че нередко некротичната клетъчна смърт се задвижва от определени молекулярни пътища. Именно този вид клетъчна смърт се нарича некроптоза.

4. Serum levels of RIPK3 and troponin I as potential biomarkers for predicting impaired left ventricular function in patients with myocardial infarction with ST segment elevation and normal troponin I levels prior percutaneous coronary intervention

Authors: Javor K Kashlov, Ivan S Donev, Jordanka G Doneva, Veselin D Valkov, Arpine D Kirkorova, Peter I Ghenev, Nikolay V Conev, Temenuzhka R Radeva, Borislav D Ivanov, Zhaneta T Georgieva

Publication date: 2016

Journal: Bioscience trends

Volume: 10

Issue: 4

Pages: 294-299

Publisher: International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences

The current study examined the serum levels of receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) in 51 patients with New York Heart Association (NYHA) class III-IV heart failure, 53 patients with myocardial infarction with ST elevation (STEMI), and 19 healthy subjects serving as a control group. An enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of RIPK3 expression in serum. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was then used to evaluate the predictive performance of RIPK3 and troponin I in patients with STEMI. In patients with normal levels of troponin I prior to percutaneous coronary intervention (PCI), serum levels of RIPK3 and troponin I after PCI were sufficient to differentiate patients with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) from those with impaired left ventricular function after PCI (AUC = 0.780 (95% CI: 0.565-0.995, $p = 0.043$) with a sensitivity of 76.9% and a specificity of 71.4% vs. AUC = 0.735 (95% CI: 0.530-0.941, $p = 0.038$) with a sensitivity of 88.2% and a specificity of 63.6% at the optimal cutoff values, respectively). Moreover, elevated levels of troponin I after PCI were associated with an increased risk of an LVEF < 50% prior to discharge (odds ratio, 1.014; 95 % CI, 1.001 to 1.027; $p = 0.03$), while elevated levels of RIPK3 were not associated with such a risk. The current findings suggest that in patients with normal levels of troponin I prior to PCI, serum levels of RIPK3 and troponin I can serve as a potential marker to identify patients with a decreased LVEF, thus possibly allowing an early shift to more intensive therapy.

5. Роля на HMGB1 в патогенезата на миокардния инфаркт

Authors: Явор Кашлов, Веселин Вълков, Иван Щерев, Йорданка Донева, Арпине Киркорова, Николай Цонев, Лилия Иванова, Петър Генов, Теменужка Радева, Жанета Георгиева

Publication date: 2016

Journal: Наука Кардиология

Issue: 4

Pages: 175-178

Publisher: АРБИЛИС

В настоящото проучване ние потвърдихме данните от предишни доклади, че пациенти със STEMI имат по-високи нива на HMGB1 в сравнение със здрави индивиди. Освен това, ние демонстрираме, че високите нива на HMGB1 при постъпване при пациентите със STEMI са свързани с повишен риск от смърт при тези пациенти. HMGB1 има потенциала да бъде нов биомаркер за прецеждане на прогнозата при пациенти със STEMI.

6. Dynamic change of NT-PROBNP in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention

Authors: Javor Kostadinov Kashlov, Veselin Dobrev Valkov, Yordanka Georgieva Doneva, Ivan Donev, Arpine Kirkorova, Galina Arabadzhieva, Lilia Ivanova, Nikolay Conev, Borislav Ivanov, Temenuzhka Radeva, Zhaneta Georgieva

Publication date: 2016/12/20

Journal: Scripta Scientifica Medica

Volume: 48

Issue: 4

Pages: 9-12

Publisher: MU-Varna

In the recent years important biomarkers have emerged as tools for diagnosis and risk stratification in cardiovascular diseases. Such markers are B- type natriuretic peptide (BNP) and N- terminal B- type natriuretic peptide (NT-proBNP).

Peripheral blood for the serum levels of NT-proBNP was taken from patients with STEMI before PCI and 24-48hours after the onset of the symptoms of myocardial infarction. Three of the samples from all 53 turned out to be positive to NT – proBNP concentration on Day 0. On day 1 there was a significant elevation of the positive samples 11 from 53 patients (20,7%) (p = 0,01). All patients with STEMI and elevated serum levels of NT- proBNP have left ventricular ejection fraction <50%. Our results imply that NT –proBNP level and its increase in the serum may be used as a biomarker for the severity of the ischemic heart diseases

7. Serum expression levels of miR-17, miR-21, and miR-92 as potential biomarkers for recurrence after adjuvant chemotherapy in colon cancer patients

Authors: Nikolay V Conev, Ivan S Donev, Assia A Konsoulova-Kirova, Trifon G Chervenkov, Javor K Kashlov, Krasimir D Ivanov

Publication date: 2015

Journal: Bioscience trends

Volume: 9

Issue: 6

Pages: 393-401

Publisher: International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement

The present study examined whether miR-17, miR-21, miR-29a, and miR-92 that are dysregulated in colon cancer (CC) can serve as potential predictive markers for relapse of disease after radical surgery and adjuvant chemotherapy. Real-time reverse transcription quantitative polymerase chain reaction was used to measure the expression levels of the miRNAs in serum samples from 37 patients with CC and 7 healthy individuals, tested as a control group. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was then used to evaluate the predictive performance of the four miRNAs alone or in combination and compare it with carcinoembryonic antigen. The expression of miR-17, miR-21 and miR-92 were significantly higher in serum of patients with disease relapse. The AUCs for miR-17, miR-21, miR-92 for Nx patients were 0.844, 0.948, and 0.935, respectively ($p < 0.05$). Combining the four miRNAs for stage III patients increased the diagnostic performance, yielding an AUC of 0.881, with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 85.7% ($p < 0.05$). Our study suggests that the expression levels of serum miR-21, miR-17, and miR-92 in patients with CC who underwent radical surgery and adjuvant chemotherapy may have diagnostic value for differentiating between recurred and non-recurred patients.

8. First line 5-FU-based chemotherapy with/without bevacizumab for metastatic colorectal cancer: tissue biomarker candidates

Authors: Assia Konsoulova, Ivan Donev, Nikolay Conev, Sonya Draganova, Nadezhda Petrova, Eleonora Dimitrova, Hristo Popov, Kameliya Bratoeva, Petar Ghenev

Publication date: 2016/3/10

Journal: Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers

Volume: 22

Issue: 1

Pages: 1039-1044

Publisher: Peytchinski, Gospodin Iliev

Purpose: Colorectal cancer is the second leading cause of cancer mortality in the USA. According to Bulgarian National Statistics Institute, 2370 colon and 1664 rectal cancer cases

were diagnosed in 2012 with total number of patients 29995. Adding bevacizumab to chemotherapy in patients with metastatic disease improves progression-free survival (PFS) but no predictive markers have been proven in the clinical practice. In our study we examined two tissue biomarkers that may correlate with response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.

Patients and Methods: 54 patients with metastatic colorectal cancer were assigned to first line 5-Fu-based chemotherapy with/without bevacizumab. The primary end point was PFS, with additional determination of response and toxicity. Paraffin-embedded samples from primary tumors were collected from all 54 patients. Expression levels of two tumor biomarkers VEGFR-2 and Neuropilin 1 (NP-1) were evaluated with immunohistochemistry.

Results: The median PFS for the group treated with CT/Bev was 8.8 months, compared with 5.4 months for the group with chemotherapy alone (95% CI, log-rank test $P = 0.003$). The corresponding overall response rates were 19.3% and 10.2% respectively ($P < 0.05$ for CT/Bev vs CT). Patients with low NP-1 had statistically significant prolongation of PFS as compared to those with high NP-1 (95% CI, log rank test $p = 0.017$). Patients with low NP-1 appeared to experience a larger bevacizumab treatment effect in terms of PFS ($p = 0.049$, HR 0.333, 95% CI, 0.111 to 0.995) than patients with high NP-1.

Conclusion: The addition of bevacizumab to 5-Fu based chemotherapy improves PFS for patients with metastatic colorectal cancer. Expression of tumor NP-1 is a potential biomarker candidate for prediction of clinical outcome in patients with metastatic colorectal cancer, treated with first line chemotherapy plus bevacizumab.

9. Role of the pretreatment ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography maximal standardized uptake value in predicting outcomes of colon liver metastases and that value's association with Beclin-1 expression

Authors: Eleonora G Dimitrova, Borislav G Chaushev, Nikolay V Conev, Javor K Kashlov, Aleksandar K Zlatarov, Dilyan P Petrov, Hristo B Popov, Nadezhda T Stefanova, Anelia D Klisarova, Kameliya Z Bratoeva, Ivan S Donev

Publication date: 2017/4/30

Journal: Bioscience trends

Volume: 11

Issue: 2

Pages: 221-228

Publisher: International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences

AdvancementThe current study sought to evaluate the predictive and prognostic performance of pretreatment values of maximum standardized uptake value (SUVmax) in 43 patients with colon cancer and unresectable liver metastases. A retrospective analysis was conducted in the population of patients with colon cancer who underwent 18F-FDG-PET/computed tomography (CT) scans for staging before start of first line 5-Fluorouracil-based chemotherapy. Expression of Beclin-1 in cancer cells was evaluated in primary tumors by immunohistochemical staining. Pretreatment SUVmax for the liver metastases was not able to predict progression free survival, but was significantly associated with poorer overall survival, hazard ratio 2.05; (95 % CI, 1.016–4.155). Moreover, a negative correlation was found between SUVmax and expression of a marker of autophagy – Beclin-1 ($\rho = -0.42$, $p = 0.006$). This suggests that pretreatment SUVmax on 18F-FDG PET/CT is a useful tool to help predicting survival outcome in colon cancer patients with unresectable liver metastases and may significantly discriminate between patients with low and high expression level of Beclin-1 (AUC = 0.809, 95% CI: 0.670–0.948, $p = 0.001$).

10. BECLIN-1 като потенциален предиктивен маркер за 5-ФУ базирана химиотерапия при болни с метастатичен карцином на колон

Authors: Елеонора Димитрова, Иван Донеv, Николай Цонев, Соня Драганова, Ростослав Манев, Маргарита Богданова, Христо Попов, Надежда Стефанова, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Асен Янчев, Маргарита Георгиева

Publication date: 2017/1

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 1/2017

Pages: 12-16

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

Представя се ретроспективен анализ на 98 болни с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий, провели първа линия 5-ФУ базирана химиотерапия в УМБАЛ „Св. Марина” Варна. Проведе се имунохистохимичен анализ за експресия на Beclin-1 – маркер за автофагия в първичния тумор. Средната преживяемост без прогресия (PFS) за групата пациенти с ниска експресия на Beclin-1 бе 7.7 месеца (95% CI, 4,6-6,4), срещу 5.5 месеца (95% CI, 5,6-9,9) за групата с висока експресия (log rank test $p=0,04$). Сох регресионния анализ показва, че болните с висока експресия на Beclin-1 имат тенденция за повишен риск от прогресия на болеста HR-1,44 (95% CI, 0,9-2,2; $p=0,09$).

11. Автофагия при солидни тумори

Authors: Елеонора Димитрова, Иван Донеv, Николай Цонев, Соня Драганова, Ростослав Манев, Маргарита Богданова, Христо Попов, Надежда Стефанова, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Асен Янчев, Маргарита Георгива

Publication date: 2016

Journal: Studia Oncologica

Issue: 1/2016

Pages: 47-56

Publisher: Парадигма

Автофагията е хомеостатичен и еволюционно запазен процес, който разгражда клетъчните органели и протеини, и поддържа клетъчния биосинтез при нарушено хранене или метаболитен стрес. Автофагията е важна във всички клетки за отстраняване на повредени или “стари” протеини и органели. Нарушенията в процесите на автофагия са свързани с чувствителност към метаболитен стрес, геномно увреждане и туморогенеза. Въпреки, че автофагията участва в туморната супресия, тя също така осигурява и толерантност при клетъчен стрес, позволявайки на туморните клетки да оцеляват при неблагоприятни условия. Стрес-индуцираната автофагия в туморните клетки може да доведе до

резистентност при лечение и туморна латентност, с евентуален повторен туморен растеж и прогресия. Изясняването на ролята на автофагията в лечението на рака е от решаващо значение, защото много противоракови терапии са свързани с активирането и.

12. Скрининг за дистрес при онкологично болни

Authors: Мартина Иванова, Асен Янчев, Николай Цонев, Иван Донев, Елеонора Димитрова, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Камелия Братоева, Станислава Пенева

Publication date: 2018

Journal: Studia Oncologica

Volume: 1

Pages: 31-39

Publisher: Парадигма

Интересът към скрининг за дистрес при онкологично болни нараства значително, но на този фон излизат наяве и съответните доказателства за проблеми при разбирането и прилагането на програми за идентифицирането му. Медицинската сестра, работеща в онкология, също има роля в процеса на скрининга за дистрес. В наши дни механизмите на скрининг и ролята на отделните участници (здравни специалисти) все още търпи развитие и подлежи на дискусия. Скринингът за конкретно заболяване или здравословен проблем зависи от няколко основни фактора: самият здравен проблем (в конкретния случай онкологичното заболяване), типът скринингов тест и националната система за здравеопазване

13. Невротоксичност на противотуморни медикаменти

Authors: Николай Цонев, Иван Щерев, Ростислав Манев, Елеонора Димитрова, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Чавдар Бъчваров, Георги Тодоров, Станимир Сираков, Камелия Братоева

Publication date: 2018/1

Journal: Варненски медицински форум

Volume: 7

Issue: 1

Pages: 13-19

Publisher: МУ-Варна

Невротоксичните ефекти на химиотерапията се появяват относително често и са причина за модификация на дозата на медикаментите – дозолимитираща токсичност. Рискът от развитие на невротоксичност се увеличава с повишаване на приложената доза и за разлика от миелотоксичността (основният ограничаващ фактор при повечето химиотерапевтични режими), която може да бъде преодоляна с растежни фактори или трансплантация на костен мозък, няма стандартно поведение, което да я ограничи.

Противотуморните препарати водят до два типа токсичност - периферна невротоксичност, състояща се основно от периферна невропатия и централна невротоксичност, която включва от незначителни когнитивни увреждания и дефицити до енцефалопатия с деменция или дори кома.

Не съществуват утвърдени алгоритми за поведения и профилактика на невротоксичността причинена от противотуморните препарати. Поведението основно се свежда до редукция на дозата или отлагане във времето на приложението, особено при пациенти, които са с по-висок риск от развитие на невротоксични странични ефекти. На този етап не съществуват невропротективни агенти, които се препоръчват за стандартна употреба при развитие на невротоксичност.

14. Скрининг за дистрес при онкологично болни пациенти и фактори, повлияващи нивото му

Authors: Асен Янчев, Мартина Иванова, Елеонора Димитрова, Иван Донеv, Николай Цонев, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Весела Златева, Камелия Братоева, Иван Александров, Станислава Павлова

Publication date: 2018

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 2018/1

Pages: 82-90

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

Интересът към скрининг за дистрес при онкологично болни нараства значително, но на този фон излизат наяве и съответните доказателства за проблеми при разбирането и прилагането на програми за идентифицирането му. Медицинската сестра, работеща в онкология, също има роля в процеса на скрининга за дистрес. В наши дни механизмите на скрининг и ролята на отделните участници (здравни специалисти) все още търпи развитие и подлежи на дискусия. Скринингът за конкретно заболяване или здравословен проблем зависи от няколко основни фактора: самият здравен проблем (в конкретния случай онкологичното заболяване), типът скринингов тест и националната система за здравеопазване.

15 .Роля на автофагията за развитието на миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност

Authors: Явор Кашлов, Веселин Вълков, Весела Златева, Йорданка Донева, д-р Мария Костуркова, Арпине Киркорова, Иван Щерев

Publication date: 2018

Journal: Наука Кардиология

Issue: 1

Pages: 8-12

Publisher: АРБИЛИС

Физиологичните процеси като възпаление, апоптоза, клетъчна пролиферация, диференциация и клетъчен метаболизъм могат да имат отношение към патогенезата на различни човешки заболявания. Клетъчните и молекулните основи на тези процеси са от

решаващо значение за идентифицирането на нови диагностични и терапевтични подходи. През последното десетилетие се увеличи интересът към определянето на молекулните механизми на автофагията и на нейната роля в клетъчната хомеостаза и патогенезата на различни заболявания.

16. Миокарден инфаркт и дълги не кодиращи РНК

Authors: Йорданка Донева, Явор Кашлов, Веселин Вълков, Весела Златева, д-р Мария Костуркова, Арпине Киркорова, Иван Щерев.

Publication date: 2018

Journal: Наука Кардиология

Issue: 1

Pages: 13-16

Publisher: АРБИЛИС

Острият миокарден инфаркт (ОМИ) е потенциално животозастрашаващо заболявания с потенциални тежки последствия за пациентите. Важна стъпка за минимизиране на исхемичните увреждания и последствия е бързото и сигурно неинвазивно откриване на миокардния инфаркт с надеждни биомаркери. Клинично валидирани биомаркери като креатинкиназата МВ (СКМВ) и сърдечният тропонин I (сТnI), които понастоящем се считат за „златен стандарт“ за диагностициране на ОМИ, имат известен брой недостатъци. Търсенето на нови биомаркери за ОМИ, особено на такива за ранна диагностика, е следователно неотложна задача.

17. Експресия на чернодробните НМGB1 нива при фруктозо-индуциран мастен черен дроб

Authors: Камелия Братоева, Елеонора Димитрова, Николай Цонев, Явор Кашлов, Елена Панайотова, Георги Стоянов, Мария Раданова, Иван Донев.

Publication date: 2018

Journal: Варненски медицински форум

Issue: 1

Pages: 34-40

Publisher: МУ-Варна

Проучването на процесите, водещи до хепатоцелуларна клетъчна смърт, е важно за клиничната практика за оценка на тежестта на чернодробното увреждане, както и прилагането на ефективни интервенции за предотвратяването ѝ. Наблюденията показват, че и двата процеса - апоптоза и некроза, се активират в относителна степен на определени етапи от прогресията на неалкохолната мастна чернодробна болест - от чернодробна стеатоза, стеатохепатит и цироза. В момента най-обещаващият неинвазивен специфичен метод за установяване на некротична клетъчна смърт е нехистоновиот ДНК-свързващ протеин с висока подвижност група B1 (HMGB1). Целта на настоящото изследване бе да се проучат нивата на експресията на HMGB1 и връзката им с чернодробните увреждания и активността на апоптоза в черния дроб на плъхове с фруктозо-индуциран мастен черен дроб. Използвахме мъжки плъхове Wistar, разделени на две групи (n = 7): контролна (на стандартна храна) и експериментална, която приемаше разтвор с високо съдържание на фруктоза (ФРУ) (35% фруктозен царевичен сироп за 16 седмици). Метаболитните нарушения и увреждането на черния дроб са изследвани чрез хистохимични (H&E), имунохистохимични, имунологични биохимични тестове. Резултатите показаха данни за метаболитен синдром, дребнокапчеста стеатоза, статистически намалени нива на HMGB1, увеличено съотношение на апоптотичните протеини Bax/Bcl2 при плъховете на фруктозна диета.

18. Association between serum CK-18 levels and the degree of liver damage in fructose-induced metabolic syndrome

Authors: Kameliya Bratoeva, Silviya Nikolova, Albena Merdzhanova, George St. Stoyanov, Eleonora Dimitrova, Javor Kashlov, Nikolay Conev, Mariya Radanova.

Publication date: 2018

Journal: Metabolic Syndrome and Related Disorders

Issue:7

Pages: 350-357

The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome (MetS) involves the activation of apoptosis in steatotic hepatocytes. Caspase-generated fragments such as cytokeratin-18 (CK-18) in patients with various hepatic impairments are investigated as markers for diagnosis and assessment of disease severity. The goal of the study was to capture early biomarkers of apoptosis and elucidate their role in assessing the presence and extent of hepatic damage in a MetS model.

Materials and Methods: We used male Wistar rats, divided into two groups ($n = 7$): control and high-fructose drinking (HFD) (35% fructose corn syrup for 16 weeks). Metabolic disorders and liver damage were studied by histochemistry (hematoxylin and eosin), immunohistochemical, immunological, and biochemical testing.

Results: Our results showed significant increase in liver and serum

19. Лъчелечение и клетъчна смърт. Значение на видовете клетъчна смърт при лъчелечение на онкологични заболявания.

Authors: Теменужка Радева-Петкова, Елица Енчева, Иван Донеv, Явор Кашлов

Publication date: 2018

Journal: Варненски медицински форум

Issue: 1

Pages: 21-26

Publisher: МУ-Варна

Лъчелечението е един от трите основни метода за лечение на онкологичните заболявания заедно с хирургията и химиотерапията. Прилага се при 50-60% от всички онкоболни на определен етап от тяхното комплексно лечение, като при повече от половината пациенти лъчелечението се прилага с радикална цел. Основна цел е реализиране на максимална доза в тумора и минимална доза в околните здрави тъкани. Развитието на съвременните техники на лъчелечение - 3Д конформално лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение, образно ръководено лъчелечение - водят до значителен напредък в терапевтичните резултати. Въпреки това остава неизяснен въпросът защо някои тумори са чувствителни, а други са резистентни към приложеното лечение. Основна мишена на йонизиращото лъчение е ДНК. Чрез директното си и индиректно действие йонизиращите лъчения предизвикват структурни промени в ДНК и клетъчна смърт. Клетъчната смърт се приравнява на всеки процес, който води до загуба на митотична активност. Механизмът на лъчево индуцираната клетъчна смърт все още не е напълно изяснен. Съществуват много проучвания, които разкриват редица сигнални пътища и тяхната роля в индуцирането на лъчева резистентност и съответно чувствителност. Разкриването на точните механизми на клетъчна смърт ще дадат възможност за откриването на нови таргетни терапии, а съчетаването им с лъчелечение ще подобри лечебните резултати.

20. Експресия на чернодробните HMGB1 нива при фруктозо-индуциран мастен черен дроб

Authors: Камелия Братоева, Елеонора Димитрова, Николай Цонев, Явор Кашлов, Елена Панайотова, Георги Стоянов, Мария Раданова, Иван Донев

Publication date: 2018

Journal: Варненски медицински форум

Issue: 1

Pages: 34-40

Publisher: МУ-Варна

Проучването на процесите, водещи до хепатоцелуларна клетъчна смърт, е важно за клиничната практика за оценка на тежестта на чернодробното увреждане, както и прилагането на ефективни интервенции за предотвратяването ѝ. Наблюденията показват, че и двата процеса - апоптоза и некроза, се активират в относителна степен на определени етапи от прогресията на неалкохолната мастна чернодробна болест - от чернодробна стеатоза, стеатохепатит и цироза. В момента най-обещаващият неинвазивен специфичен метод за установяване на некротична клетъчна смърт е нехитоновият ДНК-свързващ протеин с висока подвижност група Б1 (HMGB1). Целта на настоящото изследване бе да се проучат нивата на експресията на HMGB1 и връзката им с чернодробните увреждания и активността на апоптоза в черния дроб на плъхове с фруктозо-индуциран мастен черен дроб. Използвахме мъжки плъхове Wistar, разделени на две групи (n = 7): контролна (на стандартна храна) и експериментална, която приемаше разтвор с високо съдържание на фруктоза (ФРУ) (35% фруктозен царевичен сироп за 16 седмици). Метаболитните нарушения и увреждането на черния дроб са изследвани чрез хистохимични (H&E), имунохистохимични, имунологични биохимични тестове. Резултатите показаха данни за метаболитен синдром, дребнокапчеста стеатоза, статистически намалени нива на HMGB1, увеличено съотношение на апоптотичните протеини Bax/Bcl2 при плъховете на фруктозна диета.

21. Анализ на връзката между нивата на дистрес и списъка с проблеми

Authors: Мартина Стоянова Иванова, Асен Иванов Янчев, Елеонора Георгиева Димитрова, Николай Владимиров Цонев, Драгомир Светозаров Стоянов, Явор Костадинов Кашлов, Весела Златкова Златева, Цветан Иванов Попов, Иван Борисов Вълкадинов, Иван Стоянов Александров, Станислава Пенева Павлова, Иван Щерев Донев

Publication date: 2018

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 2018/1

Pages: 31-37

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

Скринингът за дистрес при онкологично болни пациенти се препоръчва от множество организации включително от The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Дистресът се дефинира като: „Мултифакторно неприятно емоционално преживяване, което нарушава способността на пациентите ефективно да се справят със заболяването си“.

Целта на нашето проучване е да измерим нивото на дистрес преди началото на лечението на пациенти от Клиника по Медицинска Онкология към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна и връзката му с някои параметри от посочените в списъка с проблеми от пациентите.

В рамките на една година общо 225 онкоболни вземат участие в проучването.

22. RIPK3 expression as a potential predictive and prognostic marker in metastatic colon

Authors: Nikolay V. Conev, Eleonora G. Dimitrova, Margarita K. Bogdanova, Yavor K. Kashlov, Borislav G. Chaushev, Maria A. Radanova, Dilyan P. Petrov, Kaloyan D. Georgiev, Chavdar H. Bachvarov, George N. Todorov, Kalin P. Kalchev, Hristo B. Popov, Rostislav R. Manev, Ivan S. Donev

Publication date: 2019

Journal: Clinical and Investigative Medicine

Volume: 42

Issue: 1

Background: Colorectal cancer is one of the primary causes of cancer-related deaths and 5-fluorouracil (5-FU) therapy remains the cornerstone of treatment in these patients. Resistance to

5-FU represents a major obstacle; therefore, finding new predictive and prognostic markers is crucial for improvement of patient outcomes. Recently a new type of programmed cell death was discovered—necroptosis, which depends on receptor interacting protein 3 (RIPK3). Preclinical data showed that necroptotic cell death is an important effector mechanism of 5-FU-mediated anticancer activity.

Purpose: To investigate the predictive and prognostic performance of RIPK3 expression in primary tumors.

Methods: Colon cancer patients (n=74) with metastatic stage were included in this retrospective study and all were treated with first-line 5-FU based chemotherapy. Immunohistochemical staining was performed.

Conclusions: This study suggests that expression of RIPK3 in primary tumors of metastatic colon cancer patients should be further investigated for its potential as a promising predictive and prognostic marker.

23. Честота, диагноза и лечение на пулмонална хипертония при сърповидноклетъчна анемия-под печат- Мария Димова, Валерия Калева, Лилия Стоянова, Явор Кашлов, Мария Костуркова- Хематология

Сърповидноклетъчната анемия (СКА) е рядко срещано вродено състояние, при което сърдечно-съдовите усложнения са чести и определящи качеството и продължителността на живот на пациентите. Честотата на пулмонална хипертония (ПХ) при пациенти със СКА, оценена ехокардиографски със скорост на кръвотока през трикуспидалната клапа $\geq 2,5\text{m/s}$ е около 20-30% (4,5) и се асоциира с повишен риск от смъртност (6, 7). Механизмите на развитие и формите на ПХ при пациентите със СКА са сложни и многообразни и спада към 5-та група в подробната клинична класификация на ПХ в Препоръките на Европейското кардиологично дружество/Европейското респираторно дружество (ESC/ERS) от 2015 за диагностика и лечение на ПХ.

24. Диастолна дисфункция и кардиомиопатия при сърповидноклетъчна анемия-под печат- Мария Димова, Валерия Калева, Красимира Ненова, Явор Кашлов. Хематология

Наследствените нарушения в синтеза на хемоглобина, наричани хемоглобинопатии, са най-честите моногенни заболявания, водещи до хемолитични анемии. Сърдечно-съдовите усложнения са главна причина за болестност и детерминанти на прогнозата при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия. Това са пациенти, които се нуждаят от медицинска грижа, започваща с раждането и продължаваща през целия им живот, изсискващ голям медицински и социален ресурс. Нарушение в диастолната левокамерна функция се среща много по-често от систолна дисфункция при пациенти със сърповидноклетъчна анемия и е оценено като независим рисков фактор за смърт при тези пациенти. Кардиомиопатията при сърповидноклетъчната анемия е рестриктивна кардиомиопатия, характеризираща се с диастолна дисфункция и левопредсърдна дилатация в съчетание с хипердинамично състояние и дилатация на лявата камера със запазена систолна функция.

25. HEART FAILURE TREATMENT IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR

Authors: Maria Dimova¹, Valeria Kaleva², Yavor Kashlov¹

Publication date: 2017

Journal: Сърце-бял дроб

Issue: 23

Pages: 19-31

Publisher: Medical University of Varna

The modern treatment of heart failure (HF) in patients with thalassemia is based on the prevention of cardiac impairment. Iron overload cardiomyopathy is the most serious and life-threatening complication of transfusion-dependent thalassemia, but due to its association with iron deposition it is reversible. Treatment includes chelation therapy and conventional medication for HF. Severely decompensated cases are treated in specialized centers.

26. Ferroptosis and its potential role in cardiovascular diseases

Authors: Yavor Kashlov, Maria Dimova

Publication date: 2019 Jan-Mar

Journal: Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers

Volume: 25

Issue: 1

Pages: 2414-2418

Publisher: Peytchinski, Gospodin Iliev

Iron (Fe) is the fourth most common element in the earth's crust, and plays a significant role in the human body. It is important for cell survival due to its involvement in the transport of oxygen, in DNA biosynthesis, adenosine triphosphate (ATP) synthesis, as well as an auxiliary factor of various proteins in the tricarboxylic acid cycle (TCA). It has also been found that iron is closely related to the onset and progression of various cancers and disturbances in its metabolism can stimulate the growth of tumor cells. In addition, divalent iron significantly accelerates the lipid peroxidation of saturated fatty acids.

27. Кардиотоксичност -Явор Кашлов, Мария Димова.

Publication date: 2019

Journal: Наука Кардиология

Issue: 1

Pages: 28-32

Publisher: АРБИЛИС

Кардиотоксичност⁴ е термин, обозначаващ увреждане на кардиомиоцитите в резултат на излагане на токсични вещества и замърсители от околната среда. До неотдавна не бе предприемано подробно проучване на токсичните ефекти и механизмите на кардиотоксичността. Две значителни постижения в областта на биомедицинските изследвания и практика налагат неотложната необходимост от кардиотоксикологични

изследвания. Първо, разработването и въвеждането на все повече нови лекарства и устройства за лечение на сърдечните заболявания. Вероятно някои от тези лекарства и процедури ще проявят кардиотоксични ефекти. По тази причина за въвеждане в практиката на всяко ново лечение ще бъде от съществено значение оценката на токсичните ефекти върху сърцето. Второ, прилагането на най-модерните подходи на молекулярната биология е осигурило значителни и нови познания за сърдечната токсичност и нейните механизми.

Доклад в международен форум:

1. HMGB1 and RIPK3 as Markers for Necrosis and Necroptosis in Myocardial Infarction with ST Elevation- BIT's 10th Annual International Congress of Cardiology-2018

Authors: Yavor Kashlov , Veselin Valkov, Atanas Angelov, Jordanka Doneva, and Ivan Donev

Publication date: 2018 Dec

Background: The aim of our study was to investigate and compare blood levels of receptor interacting protein 3 (RIPK3) and High mobility group box 1 protein (HMGB1) in myocardial infarction .

Methods: Peripheral blood for serum levels of RIPK3 and HMGB1 was taken from 53 patients with myocardial infarction with ST elevation (STEMI) 12 hours after the onset of symptoms (Day0) and between 24-48 hours after percutaneous coronary intervention (PCI) treatment (Day1). In the current study 19 healthy subjects were serving as a control group.

Conclusion: Early elevation of HMGB1 may indicate a burst of cell death during acute ischemic injury whereas delayed elevation of RIPK3 may be due to involvement of necroptosis in second wave of cell death observed after reperfusion of the ischemic myocardium

Абстракти, представени на международни научни конференции и публикувани в реферирани и индексирани световни издания.

1. Changing trends in heart failure hospitalizations 2010-2015 for patients with HFpEF and HFrEF-European Congress of Heart Failure.

Authors: B. Kanazirev, Dimova M, Zlateva V, Kirkorova A, Kashlov

Publication date: 2016/5/1

Journal: European Journal of Heart Failure

Volume: 18

Pages: 2046

European Journal of Heart Failure

2.Levels of miR-17, miR-21, miR-29a and miR-92 as recurrence markers after adjuvant chemotherapy in Nx lymph node status colon cancer patients

Authors: NV Conev, A Konsoulova-Kirova, J Kashlov, I Tonev, I Donev

Publication date: 2016/10/11

Source: Annals of Oncology

Volume: 27

Issue: suppl_6

Publisher: European Society for Medical Oncology

Background: The benefit of adjuvant chemotherapy in II and III stage patients with colon cancer (CC) is determined in large-scale trials. Despite the surprisingly large number of Nx cases (less than 12 lymph nodes examined), the potential benefit of adjuvant chemotherapy is not known and there are only a few biomarkers that could predict recurrence of the disease. Recent evidence suggests that microRNAs are important cancer markers. Methods: CC patients (n = 18) with Nx lymph node status, who have undergone radical surgery and have completed 5-FU based adjuvant chemotherapy were included. Serum after last cycle of adjuvant chemotherapy was obtained and patients were followed-up regularly for 1 year of follow-up. Real-time reverse transcription quantitative polymerase chain reaction was used to measure the expression levels of miRNAs (miR-17, miR-21, miR-29a and miR-92), in the patients' samples and in 7 healthy individuals, as a control group. Results: Seven patients from the tested group experienced

recurrence after 1 year of follow-up. Within the Nx patients all miRNAs except miR-29a had significant differences in expression levels between the recurred patients vs non recurred patients groups. The area under the receiver operating characteristic curve (AUCs) used to evaluate the predictive performance of the miR-17, miR-21, miR-92 for Nx patients were 0.844, 0.948, and 0.935, respectively ($p < 0.05$). In patients with Nx disease only expression levels of miR-29a were not good enough to discriminate between patients with recurrence and no recurrence of the disease. Conclusions: This study suggests that the expression levels of the tested serum miR-21, miR-17 and miR-92 in Nx patients with CC who underwent radical surgery and adjuvant chemotherapy may have diagnostic value for differentiating between recurred and non-recurred patients.

Представени са 3 клинични случая, които са публикувани в международни научни списания

1. Transcatheter aortic valve implantation in a patient with prosthetic mitral valve – clinical case.

Authors: Valkov, V., D. Kalchev, A. Kostadinov, Y. Kashlov, B. Kanazirev.

Publication date: 2018/6/4

Journal: Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers

Volume: 24

Issue: 2

Pages: 2007-2013

Publisher: Peytchinski, Gospodin Iliev

TAVI is a relatively new interventional procedure designed for management of aortic stenosis in patients with high surgical risk. Performing it on someone with a prosthetic mitral valve is a challenge, made much easier by the new delivery systems and valves. We present one such procedure and try to put some light on the difficulties that await along the way to successful implantation

2. Snare maneuver for management of low TAVI implantation - clinical case.

Authors: Valkov, V., D. Kalchev, A. Kostadinov, Y. Kashlov, B. Kanazirev.

Publication date: 2018/6/14

Journal: Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers

Volume: 24

Issue: 2

Pages: 2034-2037

Publisher: Peytchinski, Gospodin Iliev

Even though TAVI is a relatively new procedure it managed to become the default method for treatment of aortic stenosis in patients with high surgical risk. It is minimally invasive but not entirely free of complications. One of those is a paravalvular leak following a low implantation. In this article we present the different courses of action in this situation and share our experience on one such occasion.

3. Durability of biological prostheses used for management of degenerative aortic stenosis – TAVR vs. SAVR.

Authors: Valkov, V., D. Kalchev, A. Kostadinov, Y. Kashlov, B. Kanazirev.

Publication date: 2018/6/19

Journal: Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers

Volume: 24

Issue: 2

Pages: 2055-2057

Publisher: Peytchinski, Gospodin Iliev

The only known treatment for high grade degenerative aortic stenosis until the beginning of this century was surgical replacement with a biological or mechanical valve. For the high risk or inoperable patients this treatment was unacceptable, with a high mortality rate in both operated and non-operated cases. The new concept of transcatheter valve implantation was developed

especially for this group of patients, which number continues to increase. It is a really attractive idea, being able to offer a non-invasive and low risk procedure for a patient who is not considered a good candidate for conventional operation. The increase in the operators experience reduces the rate of mortality in TAVI even more. Both TAVI and surgical valves are biological. The technology used for production of the balloon expandable and self-expandable valves is much more advanced. The biological tissue used in both types of valve is prone to degeneration due to different factors and can lead to valvular dysfunction. The surgical valves are made from porcine or bovine tissue and have a lifespan between 10 and 15 years. In some cases, the dysfunction occurs much sooner. If that happens the patient needs a re-replacement valve surgery. Since such a procedure is risky the patient is usually referred for valve-in-valve TAVI.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.