

До Председателя на Научно жури,
назначено със заповед на Ректора на
Медицински университет, Варна
N P-109-242/26.7.2019 год.

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм,
Началник на Клиника по кардиология към МБАЛ „Национална кардиологична болница”
Член на научното жури за конкурса за придобиване на академичната длъжност „доцент”
в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт”, професионално
направление 7.1. "Медицина" и научна специалност „Вътрешни болести”,
обявен в ДВ бр. 43 от 31.05.2019 г.

За горепосочения конкурс са подадени документи от един кандидат – д-р Явор Костадинов Кашлов, дм, лекар специалист по кардиология в Клиника по вътрешни болести. Представените от кандидата документи са в съответствие с изискванията на регламента за академичната длъжност „доцент” и правилника на Медицински университет - Варна. Не откривам пропуски в представената документация и декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

Биографични данни

Явор Костадинов Кашлов завършва медицина в МУ-Варна през 2009 г. д-р Кашлов придобива научна степен „доктор“ по научно направление „Вътрешни болести“ през 2017 г. след защита на дисертационен труд на тема „*Биологични маркери за некроза и некроптоза при сърдечно-съдови заболявания*”. От 2011 г. е хоноруван асистент, а от 2013 г. – редовен асистент, а от 10,2017 г е главен асистент към катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ към Медицински университет-Варна.

1. Научно-изследователска дейност

1.1. Публикации

Д-р Явор Костадинов Кашлов е представил за конкурса:

- Авторска монография на български език със заглавие „*Клетъчна смърт при миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност*“, 2019 г., издателство на Медицински университет-Варна
- 5 реални пълнотекстови публикации в списания с импакт-фактор
- 5 реални пълнотекстови публикации в списания индексирани/реферирани в WOS/Scopus
- 20 реални пълнотекстови публикации в нерепирани списания с научно реферирани
- 2 резюмета от научни изследвания

1.2 Научни форуми

Д-р Явор Костадинов Кашлов е представил 2 резюмета - устно представяне на оригинални резултати на тема – „*HMGB1 and RIPK3 as Markers for Necrosis and Necroptosis in Myocardial Infarction with ST Elevation*“ на BIT's 10th Годишен международен конгрес по Кардиология - Рим‘ 2018, и резюме на European Congress of Heart Failure‘ 2016, Florence на тема „*Changing trends in heart failure hospitalizations 2010-2015 for patients with HFpEF and HfrEF*“.

Има публикувано резюме в *European Society for Medical Oncology* на тема „*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*“.

1.3 Авторство и цитирания

Общ импакт фактор (оригинални статии и резюмета), индекси на цитиране:

Общ импакт фактор на периодичните издания – 26.32 (изх. № 310/07.07.2019 г. на ЦМБ на МУ-Варна)

Индекси на цитиране, справка от Централна медицинска библиотека (изх. № 305/27.06.2019 г.):

- 8 български цитации.
- 18 цитации в базите данни Web of Knowledge и Scopus (без самоцитации).

2. Профил на научно-изследователската, практическа и приложна дейност

В съответствие с профила на научна работа в клиниката по Вътрешни болести, към която е обявено мястото за доцент, д-р Кашлов работи в различни направления от общата интерна.

3. Най-съществени научни приноси

Основни научни и научно-приложни приноси

Приносите от представените за конкурса публикации са представени, групирани по теми, във връзка с работата на автора в областите: клетъчна смърт, сърдечно-съдови и онкологични заболявания, диагностичната роля на биомаркери, биомаркери при сърдечно-съдови заболявания, биомаркери при онкологично болни.

1. Научни приноси в областта на клетъчната смърт

Авторската монография „*Клетъчна смърт при миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност*“ разглежда причинно-следствената връзка между видовете клетъчна смърт и тяхното отношение към развитието на социално значими заболявания като сърдечна недостатъчност и миокарден инфаркт. Обърнато е и специално внимание на друг значим феномен, изявяващ се в ерата на въвеждането на все повече нови медикаменти, както в онкологията, така и в кардиологията. Този феномен се нарича кардиотоксичност и се изявява като последствие от токсично въздействие и нежелана реакция от даден медикамент с развитието на ексцесивна миокардна клетъчна смърт.

Авторът анализира видовете клетъчна смърт, отделено е особено място на една от най-проучените форми клетъчна смърт - апоптозата. Подробно са разгледани и описани некроптозата и нейната нерегулирана форма - некроза и тяхното отношение към развитието на сърдечно-съдови заболявания. Отделна глава е посветена на автофагията, нейната морфология, механизми и отношение към сърдечно-съдовите заболявания. Описани са видовете миокарден инфаркт, клетъчните механизми по които настъпват и видовете клетъчна смърт участващи в миокардния инфаркт. Отделено е специално място на съвременен проблем свързан с въвеждането и разпространението на нови лекарствени средства, причиняващи кардиотоксичност. Особено място е отделено и на фероптозата. По много умел начин авторът представя в книгата си основните приноси от неговия дисертационен труд, а именно: ролята на серумни маркери за некроза и некроптоза при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, ролята на некроптозата като нов механизъм за клетъчна смърт при болни с остър миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI) след успешна реперфузия, ролята на некроптозата в исхемично-реперфузионна увреда при

изследване на пациенти със STEMI, предиктивната стойност на маркера на некроптоза - RIPK3 за нарушена фракция на изтласкване при дехоспитализация на пациенти със STEMI и данни за ролята на RIPK3 и HMGB1 при пациенти със STEMI.

За първи път в българската литература в публикацията *„Програмирана некроза и сърдечно-съдови заболявания“* се разглежда връзката между сравнително нов тип клетъчна смърт - некроптоза и сърдечно-съдови заболявания. Това дава възможност за задълбочен анализ и разработването на потенциално нови терапевтични и диагностични методи с цел оптимизиране лечението на болни със сърдечни заболявания.

Статията *„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“* разглежда нов вид клетъчна смърт - програмирана некроза или некроптоза при сърдечно-съдови заболявания. Това е първата клинична статия в достъпната литература третираща значението на некроптозата в условията на исхемично-реперфузионна увреда на сърцето при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST-елевация, лекувани успешно с перкутанна коронарна интервенция.

В проучване за *„Роля на HMGB1 в патогенезата на миокардния инфаркт“* за първи път в България се потвърдиха данните от предишни доклади, че пациенти със STEMI имат по-високи нива на HMGB1 в сравнение със здрави индивиди. Освен това е демонстрирано, 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 прецизиране на прогнозата на пациенти със STEMI.

За първи път в българската литература в публикацията *„Роля на автофагията за развитието на миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност“* се докладва връзката между автофагия и сърдечно-съдови заболявания като миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност. Описани са механизмите и ролята на този вид клетъчна смърт както във физиологични така и в патологични състояния. Интерес представлява терапевтичното модулиране на автофагията с цел лечение на миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност.

Статията *„Миокарден инфаркт и дълги некодиращи РНК“* описва за първи път в България потенциалната роля на четири дълги некодиращи РНК като биомаркери в диагнозата на миокарден инфаркт. Некодиращи РНК (noncoding RNA-LncRNA) имат регулираща роля върху генната експресия на ниво епигенетичен контрол, транскрипция и трансляция на РНК. Няколко lncRNAs са с нарушена експресия в периферната кръв при пациенти с остър миокарден инфаркт и могат да бъдат полезни както за диагностициране, така и за прецизиране на прогнозата при тези пациенти.

В оригиналното проучване *„Association between serum CK18 levels and the degree of liver damage in fructoseinduced metabolic syndrome“* за първи път в България се докладва за нов биомаркер за апоптоза участваща в патогенезата на чернодробно увреждане при метаболитен синдром. Повишените СК-18 серумни нива корелират с хистологичните промени в черния дроб предизвикани от богатата на фруктоза диета. Проучването демонстрира надеждността на СК-18 като биомаркер за неинвазивна оценка на чернодробни увреждания в условието на метаболитен синдром.

II. Научни приноси в областта на диагностичната роля на биомаркери при сърдечно-съдови заболявания

Статията *„Микрорибонуклеинова киселина 208a – биомаркер за диагноза при сърдечно-съдови заболявания“* разглежда миРНК като възможни маркери за увреждане

при сърдечно-съдови заболявания. Това е първата клинична статия в българската литература третираща значението на миРНК при сърдечно-съдовите заболявания.

В проучването *„Dynamic change of NT-PROBNP in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention“* за първи път в България се докладва възможността NT-proBNP да се използва като биомаркер оценяващ тежестта на исхемичната сърдечна болест.

III. Научни приноси в областта на диагностичната роля на биомаркери

За първи път в България в публикацията *„Експресия на чернодробните HMGB1 нива при фруктозо-индуциран мастен черен дроб“* се доказва връзката между нивата на HMGB1 и чернодробните увреждания на плъхове с фруктозо-индуциран мастен черен дроб. 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.

За първи път в българската литература в статията *„Ferroptosis and its potential role in cardiovascular diseases“* се докладва потенциалната роля на фероптозата в патогенезата на различни сърдечно-съдови заболявания. Фероптозата е нова, сравнително непроучена форма на клетъчна смърт с потенциален терапевтичен и диагностичен потенциал в много болестни единици.

За първи път на международен форум се докладва българско проучване *„HMGB1 and RIPK3 as Markers for Necrosis and Necroptosis in Myocardial Infarction with ST Elevation“* за некроза и некроптоза при миокарден инфаркт. Обсъдени и представени са два нови потенциални биомаркера – HMGB1 и RIPK3.

IV. Научни приноси в областта на диагностичната роля на биомаркери при онкологично болни

За първи път в България в статията *„First line 5-FU-based chemotherapy with/without bevacizumab for metastatic colorectal cancer: one center experience results“* се докладва изследване на серумните нива на няколко изоформи на VEGF фамилията и се изследва тяхната предиктивна стойност за отговор към анти-ангиогенезната терапия.

За първи път в България в публикацията *„RIPK3 expression as a potential predictive and prognostic marker in metastatic colon“* се докладва потенциалната роля на нивата на експресия на RIPK3 в първични тумори на пациенти с метастатичен рак на дебелото като потенциален и обещаващ прогностичен маркер.

За първи път в достъпната литература в *„Serum expression levels of miR-17, miR-21, and miR-92 as potential biomarkers for recurrence after adjuvant chemotherapy in colon cancer patients“* се съобщава за нови малки молекули (микроРНК), чиято концентрация в серума след завършване на адювантната химиотерапия има способността да разграничи рано болните (Nx нодален статус) с рецидив от тези без рецидив на болестта. Това е и една от малкото статии в достъпната литература третираща същия проблем и за болните в II и III стадии, демонстрираща превъзходството на тези молекули над стандартния използван досега маркер - СЕА.

За първи път в достъпната литература в *„Role of the pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography maximal standardized uptake value in predicting outcomes of colon liver metastases and that value's association with Beclin-1 expression“* се съобщава за потенциалната връзка между стойностите на SUV max и маркера за автофагия – Beclin-1 в първичния тумор. Показва се прогностичната стойност на SUV max в чернодробните метастази.

В обзорна статия „*BECLIN-1* като потенциален предиктивен маркер за 5-ФУ базирана химиотерапия при болни с метастатичен карцином на колон“ авторите се спират на някои основни пътища и регулатори свързани с клетъчната смърт и оцеляване, които осигуряват метаболитна устойчивост в туморите, водещи до резистентност към химиотерапия и неуспешно лечение на рака

За първи път в България се прави обзор на тема „*Автофагия при солидни тумори*“ на процеса автофагия в онкологията. 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.

За първи път в световен мащаб се докладват данни в „*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*“, че експресионните нива на miR-17, miR-21 и miR-92 в групата на Nx пациентите са със статистическа значимост и могат да се разглеждат като неинвазивен диагностичен биомаркер за рецидив след адювантна химиотерапия при пациенти с карцином на колона.

V. Научни приноси в областта на онкологията

Скринингът за дистрес при онкологично болни пациенти се препоръчва от множество организации включително от The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Целта на проучването „*Анализ на връзката между нивата на дистрес и списъка с проблеми*“ 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. Ние демонстрираме нуждата от въвеждане на концепция за борба и лечение на психосоциалния дистрес на национално ниво с оглед подобрене прогнозата на онкологично болните в България.

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.

В статията „*Невротоксичност на противотуморни медикаменти*“ се описва, че тези ефекти на химиотерапията се появяват относително често и са причина за модификация на дозата на медикаментите – дозолIMITИРАЩА ТОКСИЧНОСТ. Рискът от развитие на невротоксичност се увеличава с повишаване на приложената доза и за разлика от миелотоксичността (основния 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.

В статията „Скрининг за дистрес при онкологично болни пациенти и фактори, повлияващи нивото му“ са описани в рамките на една година общо 225 онкоболни вземащи участие в проучването. 123 от тях са с метастатична болест. Използван е NCCN Дистрес Термометъра в началото на лечението на всеки пациент за да се определи нивото на дистрес. Проучването показва, че пациентите от женски пол и тези с лош пърформанс статус изпитват по-високи нива на дистрес. Поставянето на диагноза за онкологично заболяване води до едни и същи нива на дистрес при пациенти с метастатична и с неметастатична болест.

В тази статия „Лъчелечение и клетъчна смърт. Значение на видовете клетъчна смърт при лъчелечение на онкологични заболявания“ за първи път в българската литература се разглеждат актуални форми на клетъчна смърт индуцирани от лъчелечение. Разкриването на точните механизми на клетъчната смърт, индуцирана от йонизиращите лъчения, ще предостави възможности за развитието на нови таргетни терапии. Съчетаването им с лъчелечение ще допринесе за индивидуализирането и одобряването на комплексното лечение на раковите заболявания.

Статията „Кардиотоксичност“ описва актуален проблем свързан с въвеждането на ефективни, но токсични за сърдечната тъкан медикаменти. Този феномен се нарича кардиотоксичност. Настоящия труд ни запознава с нова биомаркерна (представени за първи път в българската литература) диагноза и нови терапевтични стратегии.

VI. Научни приноси в областта на сърдечно-съдовите заболявания

Статията „Heart failure treatment in patients with thalassemia major“ запознава със съвременните разбирания на патофизиологичните механизми по които настъпва сърдечна увреда при пациенти с таласемия майор. Безспорно предимство е подробното разглеждане на терапевтичните опции за ограничаване на това увреждане. Това може да послужи за подобряване прогнозата и медицинските грижи при тази специфична популация пациенти.

В статията „Диастолна дисфункция и кардиомиопатия при сърповидноклетъчна анемия“ е извършен задълбочено и подборно отдиференциране на видовете кардиомиопатии при пациенти със сърповидноклетъчна анемия. 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.

В обзорната статия „Честота, диагноза и лечение на пулмонална хипертония при сърповидноклетъчна анемия“ са представени проблемите свързани с диагнозата, лечението и диагнозата на пулмонална хипертония при пациенти със сърповидноклетъчна анемия. Прави впечатление изчерпателното и задълбоченото описание на проблема. Статията хвърля нова светлина за значението на белодробната артериална хипертония в определянето прогнозата на пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

За първи път на европейски конгрес се докладват „Changing trends in heart failure hospitalizations 2010-2015 for patients with HFpEF and HFrEF“, което представя тенденциите в хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност в България в периода 2010-2015 г.

В поредица от 3 статии се представя трансортно катетърно имплантиране на аортна клапа. В зората на новия век се появява алтернатива на оперативната смяна на аортна клапа а именно – транскатетърна аортна имплантация. Статията „Durability of

biological prostheses used for management of degenerative aortic stenosis – TAVR vs. SAVR“ запознава с предимствата, рисковете и прогнозата при този вид процедура. В публикацията „*Transcatheter aortic valve implantation in a patient with prosthetic mitral valve – clinical case*“ е представен случай на трансаортно катетърно имплантиране на аортна клапа при пациент с протезирана митрална клапа. Процедурата при тази коморбидност е трудна поради възможна конфронтация на двете клапи. Нашия опит показва, че транскатетерната имплантация на аортна клапа в присъствието на митрална клапна протеза може да бъде надежден и безопасен метод с гладък пост-имплантационен период. В клиничния случай „*Snare maneuver for management of low TAVI implantation - clinical case*“ се представя успешно прилагане на нов вид техника за затваряне на паравалвуларна регургитация след транскатетърно поставена аортна клапа. Поради липса на официални насоки за решаване на проблема нашия опит дава надеждна и ефективна алтернатива на поставянето на допълнителна клапа.

4. Учебно-преподавателска дейност

Д-р Явор Костадинов Кашлов е асистент/главен асистент по вътрешни болести от 2013 г. Има студентска преподавателска дейност според справка на Учебен отдел на МУ-Варна.

Учебната натовареност на д-р Явор Кашлов съответства на изискванията за учебна натовареност за заемане на академичната длъжност „доцент“.

Според изискванията на НАЦИД за заемане на академичната длъжност „доцент“ д-р Явор Кашлов отговаря на повече от минималните изисквания както следва:

Група от показатели	минимален брой точки	Показател	Кандидат
А	50	1. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор"	50
В	100	3. Хабилитационен труд - монография	100
Г	60/n	7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация	131.91
	30/n	8. Публикации и доклади, публикувани в нереперирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове	100.78
Д	15	10. Цитирания или рецензии в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация или в монографии и колективни томове	270
	5	12. Цитирания или рецензии в нереперирани списания с научно рецензиране	40
Е	40	15. Придобрита медицинска специалност	40
	30	22. Обучение на стажанти, специализанти и докторанти (семинарни и практически занятия)	30
	200	общо	762.69

Въз основа на горепосочените данни за д-р Явор Кашлов, той може да бъде характеризирани като:

- изследовател, способен на самостоятелна творческа научна работа в областта на съдовата патология,
- ерудиран лекар с широк медицински периметър.

В заключение, считам, че д-р Явор Костадинов Кашлов отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет - Варна. Предлагам на уважаемото научно жури да ѝ бъде присъдена академичната длъжност „Доцент" в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт", професионално направление 7.1. "Медицина" и научна специалност „Вътрешни болести".

14.09.2019 г.

Изготвил:



(проф. Борислав Георгиев, дм)