

## **Становище**

От проф. Д-р Нина Гочева – Клиника по кардиология, МБАЛ „ НКБ“ ЕАД, София

Член на научното жури за конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в област на висше образование 7 „здравеопазване и спорт“ професионално направление „медицина“ специалност „вътрешни болести“ към факултет „медицина“ , катедра „ Пропедевтика на вътрешните болести“ МУ – Варна, определен със заповед на Ректора проф.д-р Красимир Иванов № Р-109-242/ 26.07.2019

За участие в конкурса за заемане на академичната длъжност „доцент“ в МУ – Варна, катедра „ Пропедевтика на вътрешните болести“ са подадени и одобрени от комисия документи на един кандидат – д-р Явор Костадинов Кашлов, д.м. , към момента главен асистент към Катедра „ Пропедевтика на вътрешните болести “. Комисията за допускане до конкурса установява, че документите са подадени в указания срок и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности на МУ – Варна.

## **Кратки биографични данни**

Д-р Кашлов завършва магистратура по медицина през 2009 година. Специализира вътрешни болести / 2011 – 2016 година / и придобива специалност „ вътрешни болести “ януари, 2017 година. През 2011 година е и докторант, зачислен с право на защита в катедра „пропедевтика на вътрешните болести “ към МУ – Варна. От 2013 година е редовен докторант към катедра „ Пропедевтика на вътрешните болести “ и избран за редовен асистент към същата катедра. През 2017 година придобива научна степен „ доктор “ в научно направление „ вътрешни болести “ защитавайки успешно дисертационен труд „ Биологични маркери за некроза и некроптоза при сърдечно-съдови заболявания “. До днес е ръководител на занятия по пропедевтика на вътрешните болести на немски и английски език. Участва в научни форуми в страната и в чужбина, както и в изследователски проекти.

### Научно-изследователска дейност

1. Дисертационен труд на тема „ Биологични маркери за некроза и некроптоза при сърдечно-съдови заболявания ” за присъждане на научна степен „ доктор ” през 2017 година
2. Монография „ клетъчна смърт при миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност ” представени са научни данни по проблема, включващи и оригинални изследвания на автора
3. Публикации и доклади, публикувани в реферирани и индексирани списания с импакт фактор – 7, в две от тях д-р Кашлов е първи автор, в 1 –втори автор, в 4 – четвърти автор.
4. Публикации и доклади в реферирани списания без импакт фактор – 5
5. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания – 23
6. Абстракти, публикувани в реферирани издания – 2
7. Академичната справка за цитиранията от чужди и български автори, показва цитирания или рецензии научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни база данни – 18, цитирания в или рецензии в нереферирани списания с научно рецензиране-8; налице е приложен доказателствен материал с цитиранията от чужди автори от Web of science, Scopus, Google Scholar.
8. Общ импакт фактор – 26,32

### Профил на научните разработки

Основното направление на научните интереси на д-р Кашлов е насочено към актуални проблеми в областта на фундаменталната медицина и в частност на биомаркерите, свързани със сърдечно-съдовите болести. Такива разработки са например свързаните с диагностиката на сърдечно-съдовите болести стойности на ми РКК. Също така изследване за оценка на серумните нива на RIPK3 и тропонин като предиктори за влошаване на левокамерната функция при пациенти с остър миокарден инфаркт със СТ-елевация и нормални нива на тропонин I. Друг анализ е посветен на данни от проучване, което потвърждава факта, че пациентите с остър миокарден инфаркт със СТ-елевация имат високи нива на HMGB1, което води до повишен риск от смърт. Според резултатите, получени от д-р Кашлов HMGB1 има потенциал да бъде биомаркер за по-точна прогноза при пациенти от тази група. В същата посока на научни разработки е и изследването за оценка възможността измерването стойностите на NT-proBNP да бъде приложено за оценка тежестта на исхемичната болест на сърцето.

В две големи статии се обсъждат теми, свързани от една страна с ролята на автофагията в развитието на ОМИ и от друга страна - ролята на дълги некодиращи РНК сато потенциални маркери за диагнозата на ОМИ. За първи път в България се повдига завесата пред проблема за връзка между автофагията и сърдечно-съдовите болести, с описание на механизма на този вид клетъчна смърт. От изключителен интерес за клиничната практика е възможността за терапевтично модулиране на процесите на автофагия и произтичащи от това условия за лечение на ОМИ и на сърдечна недостатъчност. Във връзка с тези нови тенденции в диагностиката и лечението на ОМИ се поставя въпроса за използване на некодиращите РНК. Известно е, че некодиращите РНК имат регулираща роля върху генната експресия на ниво епигенетичен контрол. Оказва се, че няколко *inc* РНК имат нарушена експресия в периферната кръв на пациенти с ОМИ. Този факт е от специален интерес поради възможността за изграждане на прогнозата.

Към групата анализи, свързани с разпознаване на различни патофизиологични механизми в патогенезата на сърдечно-съдовите болести спада и публикацията, в която се разглежда появата на миокардно увреждане при пациенти с таласемия майор. Базирайки се наизвестните вече данни би могло да се окаже възможно подобряването на прогнозата при тази специфична популация пациенти. Друга публикация, свързана с възможно участие в патофизиологията и патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания, е базирана върху изследвания за потенциалната роля в тази насока на фероптозата. Фероптозата е нова, сравнително неизследвана форма на клетъчна смърт с потенциален терапевтичен и диагностичен потенциал при различни форми на коронарна болест на сърцето и други зони на исхемия на базата на атеросклероза.

Тъй като значението на метаболитния синдром като важно условия в развитието на атеросклерозата, статията, свързана с анализ на връзката на серумните нива на СК-18 с хистологичните промени в черниядроб, е изключително интересна и въпросите, поставени в нея могат да бъдат от сериозно значение за клиничната практика. Особено важен е фактът за наличие на корелация между хистологичните промени, предизвикани от богата на фруктоза диета и проявите на метаболитния синдром като рисков фактор.

За първи път в България се изследва и се доказва връзка между нивата на HMGB1 и чернодробните увреждания, оценявани върху експериментален модел. Проследяват се процесите, водещи до хепатоцелуларна клетъчна смърт, което в допълнителни изследвания би могло да изясни част от патофизиологичните изменения при пациенти с метаболитен синдром и проекцията им към стимулиране развитието на атеросклероза.

В монографичен труд са обединени неговите дълбоки познания за процесите на клетъчна смърт, които почиват върху богат личен опит, както и съществуващата в литературния свят информация по проблема. Основният акцент е поставен върху миокардния инфаркт и

сърдечната недостатъчност. Монографията е композирана от 190 страници и онагледена с 16 фигури и таблици.

Второто важно направление в научните изследвания на д-р Кашлов е свързано с проблеми при онкологичноболни пациенти и провеждането на химиотерапия. Посочват се факти, свързани с откриване на малки молекули РНК / микро РНК / , чиято концентрация в серума след завършване на химиотерапия, може да се използва за предикция на рецидив на болестта.

Към същата област на научен интерес се отнася проучване, което оценява серумните нива на няколко изоформина VEGF за предикция на отговора към антиангиогенно лечение. В тази група изследвания се проучва наличието на потенциална връзка между стойностите на SUV и маркера за автофагия / Beclin – 1 / в първичния тумор. Продължението на повдигнатите въпроси се анализират в следваща публикация, в която се оценява значението на Beclin-1 като потенциален предиктивен маркер за 5-ФУ базирана химиотерапия при пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво. Клиничната важност на тези изследвания се свеждат и до диференциране на такива пациенти, които могат да се окажат потенциално резистентни към известните досега методи на химиотерапия, което от своя страна би помогнало да се намали честотата на случаите с неуспешно лечение на този вид карцином. Във връзка с научните изследвания за идентификация на прогностични маркери при различни видове карциноми, за първи път в България се докладва потенциалната роля на нивата на експресия на RIPK3 в първичните тумори на пациенти с метастатичен рак на дебелото черво.

Представен е синтезиран обзор за процесите на автофагия в областта на онкологичните заболявания. Подчертани са резултатите от множество изследвания в тази посока, като едни от най-важните направления са свързани с идентификация на нарушения в процесите на автофагия, които от своя страна отразяват чувствителност към метаболитен стрес, геномно увреждане и ускорена туморогенеза. Важни елементи от този обзор са фактите, отразяващи значението на стрес-индуцираната автофагия в туморните клетки и възникването на резистентност към лечението, поява на нов туморен растеж и ускорена степен на развитие на заболяването. Интересът на д-р Кашлов и другите участници в публикацията, свързана със скрининг за дистрес при онкологично болни пациенти, се отбелязва специално с анализ на доказателствата за ползата от него. Повдигнатия проблем е важен за нашата страна, тъй като все още нямаме разработена концепция от здравните власти за движение в тази посока. Личното участие на д-р Кашлов за провеждане на скрининг при онкологичноболни и оценка на дистреса, както и факторите, повлияващи неговото ниво на проявление, са от изключителна важност за онкологичната

клинична практика. И не само за медицинската практика, но и за пациентите, с диагноза за онкологична болест. Проучването при 225 пациента показва, че жените и пациентите с по-лош статус на заболяването, изпитват по-високи нива на дистрес.

Третото важно научно направление, в което д-р Кашлов участва, е свързано с интервенционалните процедури за лечение на аортна стеноза – катетърно базирано имплантиране на аортна клапа. Публикувани са два клинични случая при пациенти, при които се налага интервенционално лечение. Резултатите, получени и анализирани от колектива, участвал в процедурата, са от изключителен интерес тъй като обогатяват клиничния опит в това направление и създават възможни насоки към решаване на проблема.

Д-р Кашлов участва и в други разнообразни по своята тематика научни разработки, което показва многостранен клиничен интерес.

### **Научни приноси**

1. Дисертационният труд на д-р Кашлов е публикуван в Bioscience trends-списание с импакт фактор. Резултатите са цитирани 4 пъти. Част от данните са представени на международен интервенционален конгрес – Рим, 2018 година. Приносите от разработката са базирани върху изследванените на серумни маркери за некроза и некроптоза при пациенти със СС заболявания, проведени за първи път в България. За първи път се доказва, че некроптозата като механизъм на клетъчна смърт е в основата на развитието на миокардния инфаркт със СТ-елевация, както и важноста на нейното проявление след реперфузионно лечение. Демонстрират се данни, които показват наличието на предиктивни възможности на маркера за некроптоза RIPK3 при пациенти с ОМИ със СТ-елевация за поява на намалена помпена и съкратителна функция. Изследването показва също така, че пациентите починали след миокарден инфаркт имат по-високи серумни нива на маркера за некроза HMGB1.
2. Принос за клиничната практика е доказателственият материал за ролята на микрорибонуклеиновата киселина 208 като биомаркер при пациенти със сърдечно-съдови болести.
3. Данни относно серумни нива на няколко изоформи на VEGF и приложението им като предиктор за отговор към антиангиогенезната терапия.
4. Данни за ролята на HMGB1 I в патогенезата на миокардния инфаркт и чернодробните увреждания при пациенти с метаболитен синдром.
5. Приложение на стойностите на NT-проBNP като биомаркер за оценка тежестта на ишемията.

6. Приложение на малки молекули / микроРНК / , съобразно тяхната концентрация, за ранно разграничаване на пациенти с/без рецидив на болестта след успешна химиотерапия.
7. Възможности на SUV max за прогнозата в развитието на чернодробни метастази.
8. Приложение на скринингов метод за дистрес при онкологично болни.
9. Възможности за терапевтично модулиране на автофагията за лечение на миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност.
10. Приложение на нов биомаркер за апоптоза при пациенти с метаболитен синдром.

### **Учебно-преподавателска дейност**

Д-р Явор Кашлов започва преподавателска дейност през 2013 година с норматив по решение на АС на МУ-Варна – 220 часа. От 2015 година до 2019 година вкл до момента има общо часове за учебна година 180 часа към Катедра „ Пропедевтика на вътрешните болести ”.

Въз основа на посочените по-горе факти за кариерното научно и клинично развитие на д-р Явор Кашалов, включително неговата препорателска натовареност, може да се обобщи, че той има сериозни научни постижения, голяма част от които са с практическа насоченост. Представените публикации и преподавателска активност са достатъчни и напълно удовлетворяват изискванията на МУ – Варна за заемане на академичната длъжност „доцент” към катедра „ Пропедевтика на вътрешните болести”.

**Проф. Д-р Нина Гочева, д.м.н**

**16. 09.2019 година**

**Член на Научното жури**