**Приноси със световен характер.**

1. Откриване на 7 локуса в генома, асоциирани с рака на простатната жлеза публикувани в “Nature Genetics”, vol. 41; 10; October, 2009: 1116-1121 и цитирани **345 пъти.**
2. Открити са и са описани нови 23 локуса в генома на пациенти с рак на простатната жлеза (Р 5 х 10-8). Резултатите със заглавие “Identification of 23 novel prostate cancer susceptibility loci……” - публикувано в “Nature Genetics” и **цитирано в 390** източника.
3. Направен е анализ на 87.040 индивидуални идентификации на 23 нови чувствителни локуса при простатен карцином – в “Nature Genetics”, 2014; oct.] 46 (10): 1103-1109, **цитирано 287 пъти.**
4. Извършен е геномен анализ свързващ рака на гърдата и BRCA-1 медиираното възстановяване на DNA - публикувано в „Nature Genetics”, 2015; Nov., 47/11/, 1294-1303.
5. Създаден е генетичен атлас на простатния карцином в европейска и афро-американска популация – в “Nat. Commun.” 2016, Apr.7; 7: 10979 – **30 цитирания**.
6. Извършен е широко геномен анализ на рака на гърдата, яйчниците и простатната жлеза и идентифициране на мултиплени нови чувствителни локуси в два вида тумори – в „Cancer Discov.“, 2016, Sept. 6; /9/: 1052-1067, **цитирано 75 пъти.**
7. Описана е зависимостта между кръвните липиди и простатния карцином – публикувано в “Cancer Med.”, 2016, Jun; 5 /6/: 1125-1136.
8. Посочен е риска от карцином на простатната жлеза и развитието на половата зрялост – публикувано в “BMC Med.”, 2016, Apr. 4; 14:66, **цитирано 23 пъти.**
9. Установена е зависимостта между циркулиращия в кръвта Vit. D и риска от седем вида карциноми, в това число рак на простатната жлеза - публикувано в „Br. Med. J.“, 2017, Oct.; 31; 359: 4761.
10. Идентифицирани са 19 нови рискови локуса и потенциален регулаторен механизъм повлияващ чувствителността към герминативните тумори на тестиса – публикувано в “Nature Genetics”, 2017, Jul; 49 /7/: 1133-1140, **цитирано 23 пъти.**
11. Извършен е геномен анализ идентифициращ стотици варианти на връзка между възраст и съзряване с риск от развитие на простатен карцином – публикувано в “Nature Genetics”, 2017, Jun; 49 /6/: 834-841, **цитирано 149 пъти.**
12. Извършено е проучване за възможната роля на кафето и алкохолната консумация като причина за рак на простатната жлеза и риска от прогресия – публикувано в „Int. J. Cancer“, 2017, Jan., 15; 140 (2): 322-328 и в „Int. J. Cancer“, 2017, Jan., 1; 140 /1/: 75-85.
13. Проучени са серумните и уринни нива на нискомолекулните полиамини, като туморни маркери при пациенти с карцином на простатната жлеза – публикувано в списание “J. of Chromatography B”, 2007; 92-97 и е **цитирано 46 пъти.**
14. Предложен е метод за лечение на раздвоена уретра при възрастни – публикувано в “Eur. J. of Urol.”, 2007 **и цитирано 7 пъти.**
15. Предложен е метод за органсъхраняваща операция при малигнен меланом на пениса – публикувано в „Acta derm. Chroat.“, 2009, **2 цитирания.**
16. Разработен е метод за възстановяване на липсваща част от мъжката уретра – публикувано в сп. „Andrologia“, 2013.
17. Проучена е комбинацията от серумни нива на PSA и плазмената експресия на някои микро PHK (miR-30 c, miR-141, miR-375) като потенциален биомаркер за диагностика на простатния карцином. Публикувано в DNA and Cell Biology, 2015; 34 (3): 189-200, **цитирано 69 пъти.**
18. Извършен е асоциативен анализ по повече от 140 000 мъже, при които са идентифицирани нови 63 суспектни локуса за рак на простатната жлеза. Публикувано в Nature Genetics, 2018; 50(7):928-936, **цитирано 191 пъти.**
19. Създаден е полигенетичен случаен сбор като скрининг за по-агресивни карциноми на простатната жлеза. Публикувано в BMJ, 2018; 360:57j57, **цитирано 59 пъти.**
20. При анализ на 107 247 случаи и 127 006 контроли са идентифицирани 269 генетични рискови варианти, независимо асоциирани с простатен карцином, като 86 от тях са нови. Публикувано в Nature Genetics, 2021; 53(1): рр 65-75 **и вече цитирано 5 пъти.**

**ЗНАЧИМИ**

**НАУЧНИ И НАУЧНО – ПРИЛОЖНИ**

**ПОСТИЖЕНИЯ**

**І. КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА.**

**АНОТАЦИЯ**

Карциномът на простатната жлеза е многофакторно заболяване, което се дължи на взаимодействието между фактори на околната среда, хормони, хранителен режим, генетична предразположеност и генетични промени.

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Карциномът на простатната жлеза с голяма преднина е най-често срещаното онкологично заболяване на пикочо-половата система при мъжа.

В някои държави, като САЩ и Нова Зеландия взема епидемични размери. По данни на Globocan за 2020 година новозаболелите са 1 414 259 (7.3%) и са починали 375 304 (3.8%). Случаите на простатен карцином в Европа са 22.8% от всички случаи в света. На първо място е Азия с 59.5%. България е отбелязана като страна с повишаваща се заболеваемост, както и по-висока смъртност. За 2016 г. са отчетени 3 200 нови случая.

В световен мащаб карциномът на простатната жлеза заема трайно второто място сред Онкологичните заболявания при мъжа. Ето защо понастоящем един от основните приоритети в областта на изследването на простатния карцином е откриването на основните зависимости причиняващи появата му и внедряване в клиничната практика на нови диагностични и прогностични маркери.

**Целта е** да се разработят по-малко инвазивни, по-специфични и икономически целесъобразни методи за диагностика, прогноза и проследяване на пациентите, както и за нуждите на персонализираната и прецизирана медицина.

1. Генетични проучвания свързани с причините за развитие и биологична активност на карцинома на простатната жлеза.

През последните няколко години в резултат на проучване на целия геном бе установено наличието на асоциация между простатния карцином и няколко нови геномни локуса. Използването на големи групи пациенти и контроли даде възможност да се идентифицират няколко основни кандидат гени, чиято роля в развитието на рака на простатната жлеза заслужава допълнително проучване. Анализът за скаченост, базиращ се на многобройни фамилни случаи, не доведе до откриване на възпроизводими локуси, което показва, че предразположението към това заболяване би могло да се дължи на множество нископенитрантни алели.

При тази ситуация ние се насочихме към „Изследване влиянието на мутациите в някои гени; Откриване на асоциации на простатния карцином с независими локуси в хромозомен район 8q24, 17q и локуси върху хромозомите 2, 3, 6, 7, 10, 11, 19 и Х; установяване на възможна корелация между поли-морфизми в гените, кодиращи метаболизиращите ензими (CYP1B1, CYP19 и SRD5A2) и предразположението към хормон-независим карцином на простатната жлеза.

Следвайки тази посока съвместно с Център по «Молекулна Медицина»; Катедра по «Химия и Биохимия» и Катедра «Патологична Анатомия» при МУ, София, разработихме няколко проекта приети и одобрени от ММОН и СМН при МУ – София:

- Проект № 58/ 2007 «Изследване влиянието на мутации в BRCA1 и BRCA2 гените върху развитие на рак на гърдата и рак на простатата», МУ, проект 58, Номер 27/ 2007.

- Проект ДВУ 01-427/2008 «Проучване на генетични варианти свързани с повишен риск и търсене на диагностични и прогностични експресионни маркери при рака на простатата», МОН, ДВУ01-427/2008.

- Проект № 59/2009 «Анализ на полиморфни варианти в кандидат гени, асоциирани с рак на простатата», МУ, проект 59/2009.

Изследвани бяха **236** пациенти с доказан хистологично рак на простатната жлеза и **253** контроли без данни за такъв с PSA под 4 ng/ml и без фамилна история.

Получените от нас резултати ни дадоха възможност да бъдем включени в един от най-авторитетните международни проекти в изследване на простатния карцином – PRACTICAL. В този проект **проф. Чавдар Славов е** **сертифициран като главен изследовател.** Така се стигна до откриването най-напред на 7 локуса, асоциирани с рака на простатната жлеза**,** публикувани в “Nature Genetics”, vol. 41; 10; October, 2009: 1116-1121.

Последва одобрението на още 2 научни проекта («Повишаване на капацитета на Центъра по молекулна медицина. Медицински Университет – София за изследване в областта на функционалната геномика, протеомика и метаболомика», МОН, ДО02-118/08 и «Изследване на промоторно хиперметилиране на биомаркери в урина, асоциирани с рака на простатата и оценяване на тяхната диагностична стойност при български пациенти», договор 28/2010, проект 51) и нова публикация в “Nature Genetics”, от Август 2011: 785 – 791.

Този процес на откривателство доведе до идентифицирането на нови 23 локуса в генома на пациенти с рак на простатната жлеза (Р 5 х 10-8). Резултатите със заглавие “Identification of 23 novel prostate cancer susceptibility loci..” е публикувано отново в “Nature Genetics” през 2013 г.

За степента на откритието може да се съди и по това, че първото съобщение от 2009 год. е цитирано досега в **345** източника, това от 2011 в **226** и от 2013 в **393** източника.

Следват публикациите „A meta-analysis of genom-wide association studies… „ в Hum.Mol.Genet.Jan., 2013 и „A meta-analysis of 87.040 individuals indentifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer в “Nature Genetics” от 2014 г. /**цитиран 288 пъти/ .**

В резултат на направените проучвания и открития в този период са защитени и две докторски дисертации – «Диагностична и прогностична роля на туморните маркери при аденокарцином на простатната жлеза» от д-р Еленко Попов и «Молекулно профилиране при рака на простатната жлеза» от д-р Дарина Качакова.

По-нататъшното изучаване на корелацията генотип – фенотип при пациенти с карцином на простатната жлеза доведе до определянето на нови суспектни локуси в генома на простатния карцином. Изучаването на експресионните нива и епигенетичните промени на гените: DD3/PSA3, GSTP1 и AMACR в биологични проби позволи установяването на нови биологични маркери за ранна диагностика, прогностика и профилактика на рака на простатната жлеза, както и възможността за диагностичен скрининг **(‘’Polygenic hazard score to guide screening for aggressive prostate** **cancer: Development and validation in large scale cohrts’’, BMJ, 2018; 360:57), цитирано 59 пъти**. Специфичните молекулярно-генетични, епигенетични и експресионни характеристики на хормон-зависимия и хормонално-независимия простатен карцином позволява създаването на прогностични критерии с клинично приложение за проследяване на карциномната прогресия и метастатичен потенциал.

По-нататъшната работа в това направление доведе до „Геномен анализ свързващ рака на гърдата и BRCA- 1 медиираното възстановяване на DNA“ – публикация в Nature Genetics, 2015; Nov.47/11/р 1294-1303; създаване на генетичен атлас на простатния карцином в европейска и афро-американска популация, публикуван в Nature Communic., 2016, Apr.7; 7: 1097-1099, **с 30 цитирания.**

Извършеният широк геномен анализ на рака на гърдата, яйчниците и простатната жлеза водят до идентифициране на нови мултиплени локуси в два вида тумори. Откритието е публикувано в “Cancer Discovery”, 2016, Sept.6; 9: 1052-1067 и е **цитирано 76 пъти.**

Мултиплицирането на изследователската дейност ни даде възможност да опишем зависимостта между кръвните липиди и простатния карцином; да се посочи риска от карцином на простатната жлеза и развитието на полова зрялост; да се установи зависимостта между циркулиращият в кръвта Vit. D и риска от карцином на простатната жлеза /Br. Med. J., 2017/. Отново в Nature Genetics през 2017 г. е публикуван геномен анализ идентифициращ стотици варианти на връзка между възраст и съзряване с риск от развитие на простатен карцином. До момента са идентифицирани 63 нови чувствителни локуса в генома на простатния карцином / Nature Genetics, 2018; 50 (7): 928-936/, което определя в над 50% от случаите с рак на простатната жлеза генетичен фактор **(цитирано 191 пъти).**.

Приложността на тези открития е материализирана в създаването на пет генетични панела и тестове /Oncotype DХ; Prolaris; Promark; Decipher, ARV 7/, които обезпечават т.нар. персонализирана медицина при простатния карцином.

2. Проучвания на серумните и уринни нива на нискомолекулни полиамини, като туморни маркери при пациенти с карцином на простатната жлеза.

Тези проучвания са провокирани от факта, че широко внедрения в урологичната практика туморен маркер (PSA) страда от значителна липса на сензитивност и специфичност.

Това ни накара да изследваме нивата и съотношението на аминокиселините, нивата на полиамините и нивата на катехоламините в кръв и урина от пациенти с рак на простатната жлеза, пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия и здрави контроли. По този начин бе създаден нов хроматографски метод за изследване на човешки серум и екскременти. Най-съществената част от това проучване е създадения дизайн на композиционна мобилна фаза. Изхождайки от нашите познания подобен метод на използване на контролираното формиране на симултанни градиенти между органични течности и рН при хроматографски анализ понастоящем е е демонстрирано.

Това постижение е публикувано в сп. “Jurnal of Chromatography B”, 2007; 92-97; и е **цитирано в 46** източника в чужди списания.

Получените резултати дават основание за продължаване на изследванията с цел създаване на диагностичен комплекс за ранна диагностика и превенция на рака на простатната жлеза.

В рамките на проекта “PRACTICAL” бяха идентифицирани и 19 нови рискови локуса и потенциален регулаторен механизъм повлияващ чувствителността към герминативните тумори на тестиса – публикувани в „Nature Genetics“, 2017, Jul., 49 /7/: 1133-1140.

При последният анализ на 107 247 случаи и 127 006 контроли в рамките на проекта PRACTICAL са идентифицирани 269 генетични рискови варианти, независимо асоциирани с простатен карцином, като 86 от тях са нови. „Nature Genetics“,2021; 53(1): 65-75.

Нашите дирения в секвенирането на ДНК ни насочи и към една недостатъчно изследвана ниша, а именно „Проучване ролята на гени, свързани с фамилни ракови синдроми върху развитието на множествени първични тумори“ – това е нов проект, който е приет от СМН при МУ, София с Договор № 71/03.05. 2018 и предстои да бъде разширен.

По тази тема друг важен проект на ФНИ към МОН, съвместно с Института по Биофизика при БАН е „Създаване на прогностичен модел за очакваната продължителност на живот на пациенти с рак на простатната жлеза“ от 2020 год. с **ръководител проф. Чавдар Славов.**

**ІІ. РЕКОНСТРУКТИВНА ХИРУРГИЯ НА МЪЖКАТА УРЕТРА И ПОЛОВИЯ ЧЛЕН.**

**АНОТАЦИЯ.**

Със своята анатомична и функционална особеност, мъжката уретра заема особено място в човешката патология. Заболявания на мъжката уретра предизвикват изключително сериозни както медицински, така и социално-психологически проблеми.

От една страна, някои от заболяванията (хипоспадии, фистули, стриктури) предизвикват както нарушения в отделителните функции на организма, така и нарушения в репродуктивните възможности при мъжа. От друга – изборът на лечебен подход е сериозно предизвикателство пред хирурга с множество проблеми произтичащи от необходимостта от избор на подходяща хирургическа техника и използването на оптимален пластичен материал.

**ВЪВЕДЕНИЕ.**

Съвременните проучвания относно заболяванията на мъжката уретра показват една тенденция на покачване през последните 30 години. Така едни от най-честите придобити заболявания каквито са стриктурите на мъжката уретра заемат близо 15% от хирургическата дейност в урологичните отделения. Някои от тях водят до инвалидизация на пациентите с тежки сексуални и психологически отклонения. Наличието на множество оперативни техники, както за лечение на хипоспадиите, така и на уретралните стриктури показа, че проблемът не е решен и следва да се търсят нови подходи или иновиране на вече съществуващи.

Създаването на съвременен терапевтичен алгоритъм при тези заболявания е сериозен принос в областта на реконструктивната хирургия на мъжката уретра.

1.Въвеждане на едноактните операции при вродени заболявания на мъжката уретра.

Това е преломен момент в клиничния подход най-вече на вродените малформации на мъжката уретра.

Въведени са техниките MAGPI, DUCETT- I и DUCETT – II, Dupley-Firlit, S nodgrass и др. В много от тях са извършени полезни модификации, което е отразено в две поредни статии в Eur. J. Of Urology, vol. 52, 4, October, 2007; и Eur. J. Of Urology, vol. 52, 5, November, 2007; и са цитирани в чужди и наши източници.

2.Въвеждане на уретропластиките при стриктури на уретрата с ламбо от препуциума, Eur.J. of Urol.,30;S2; 1996.

3.Въвеждане на уретропластиките с ламба от лигавицата на устната кухина, Хирургия, 2003; LIX; 6: 25-27. Br.J.Urology Int., 2004;94,S2.

Urology, 74, S4A, 2009;

Въпреки, че използването на лигавица от устната кухина за пластично заместване на стриктурирана уретра е предложено още в 1941 г. от Humby, този подход се разви едва в последните 30 години. Ние бяхме една от първите клиники в света въвели този метод. Икономическият ефект от въвеждането на тези операции е над 10 милиона лева.

Нашите резултати са представени на всички по-големи международни форуми (Световни конгреси; Европейски конгреси и др.) с публикувани резюмета (виж прилож.).

Публикациите в наши и международни списания са над 20 и са приложени цитации както у нас, така и в чужбина. Изработени са и два научни и учебни видеофилми. Защитени са и две дисертации – „д.м.н.” и „доктор” по медицина.Понастоящем е в процедура и трети дисертационен труд.

Разработен бе и метод за оценка васкуларизацията на тъканите след подобна операция. Този метод е докладван на 23-я конгрес на Европейската Асоциация по Урология, **март,** 2008 в Милано и е приет с особен интерес, като по-късно се появиха подобни съобщения и от други центрове. Eur.J.Urol., 2008; 176: Vol.7;3.

4.Разработване и въвеждане на уретропластики с ламбо от лингвална лигавица. Urology, 2009; 74; S4A:10.13; Urology, 2011; 78;S3A;389.

Отново бяхме едни от първите в света, които разработиха и въведоха този подход в медицината, предложен през 2008 година.

Първите резултати бяха докладвани на 30-я Конгрес на SIU, октомври 2009 в Шанхай, а късните резултати бяха представени на 31-я конгрес на Международната урологична Асоциация (SIU) през октомври 2011 в Берлин и отразени в 5 публикации в наши и международни списания.

5.Комбинирана уретропластика с използване на различни тъканни присадки.

Разработването и въвеждането на различните съвременни варианти на тъканно заместване на уретрата ни позволи да създадем и комбиниран метод с използване няколко вида графтове. Този подход е особено сполучлив при лечението на т.нар. „осакатена хипоспадия”, което има изключителен ефект от медицинско, социално и психологическо естество.

6.Разработен бе и внедрен в практиката нов метод за заместване на липсваща част от уретрата (Андрология, 2013; т.22; кн.4; 3-7. По-късно този подход бе приет от Световната урологична общност като иновативен.

„A new reconstruction approach to missing or obliterated of the urethra’’, B. congress of Urology, 2019.

7.Разработване на метод за тъканно заместване при органсъхраняващи операции на пениса.

Органсъхраняващите операции на пениса, като частична и пълна глансектомия все по-сериозно се застъпват при лечението на някои най-вече онкологични заболявания. Проблем при тези случаи е заместването на отстранената тъкан. Базирайки се на опита с използването на лигавица от устната кухина при други заболявания (уретрата), разработихме метод, при който частичната глансектомия се замества с букална лигавица, а пълната с дълго ламбо от лигавицата на долната устна.

Този подход е отразен в наши и международни издания и е цитиран неколкократно (Acta Dermat. Croat, 17 (2); 2009: 131-133).

Част от тези методи са включени в дисертационната разработка „Съвременни тенденции в реконструктивната хирургия на мъжката уретра” за придобиване на научната степен „Доктор на медицинските науки”.

8. Използване на лигавица от устната кухина като пластичен материал при лечение болестта на Пейрони (XIII Нац.конгрес по урология, 2019).

С разработването и въвеждането на тези оперативни техники е създадена школа в областта на реконструктивната хирургия и Център по реконструктивна Урология у нас.

**ІІІ. ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В УРОЛОГИЯТА.**

**А. Специфични възпалителни заболявания.**

В този раздел е дисертационният труд “Съвременна диагностика и клинично поведение при урогениталната туберкулоза”, за придобиване на научната степен „доктор“.

Проучването обхваща една цяла нозологична единица в урологията и е извършена на базата на съвременен и пространен литературен обзор (17). То е проведено върху 809 болни за 25 годишен период и е единствено у нас и в Европа през последните 35 години.

1. Проучвания върху честотата, клинико-лаболаторната характеристика и най-честите “маски” на урогениталната туберкулоза (9,15,35) се публикуват за първи път в нашата литература.
2. Проучванията върху съвременните възможности за микробиологична диагностика промениха в значителна степен практическия подход при взимането и изследването на материалите (14).
3. Проучване върху диагностичните възможности на някои имунологични показатели се прави за първи път у нас (8,16,25).
4. Проучени са и са описани най-честите ехографски и компютъртомографски образи при урогениталната туберкулоза (13,16,19,36).
5. Рзработени са и са внедрени в практиката редица нови диагностични методи, някои от които: “Метод за цитоморфологична диагностика на УГТ след лаваж на горните пикочни пътища” (11,1636,37,123); “Метод за ранна диагностика на бъбречната туберкулоза – Туберкулин-провокирана динамична камерна сцинтиграфия” (10,23,36,124) и “Рентгендиагностична триада при бъбречната туберкулоза” (12,122) са новост в световната наука и практика.
6. Описанието и поведението при най-честите усложнени форми на УГТ се прави систематизирано за първи път (21,27).
7. Създадените “Схема за изследване на болен с УГТ” и “Актуализирана калисификация” (22) имат както научен, така и приложен принос.
8. Въведените “Туберкулостатичен тест” и “Съкратен 6 месечен курс на лечение” са новост в практиката (107).

След защитата на дисертационния труд през 1988 г., проучванията и внедряванията по този проблем са продължени с:

1. Разработен е и е внедрен ”Метод за радиоизотопна диагностика на специфичните орхити и епидидимити” (31).
2. Разработен е и е признат за **изобретение “Метод за профилактика и лечение на обструктивните промени на горните пикочни пътища** **при бъбречната туберкулоза”** (119,133), който е принос в световната урологична практика.
3. Разработен е и е внедрен ендоурологичен метод за лечение на туберкулозно сбръчкан пикочен мехур (32,128).
4. Създадена е модифицирана техника на илеоцистопластика при микроцистит, каквато не е описана в световната литература (120,132).
5. Описана е за първи път у нас “Псевдотуморна форма на бъбречна туберкулоза” (33).
6. Разработен е съвременен алгоритъм за консервативно лечение на УГТ (55).
7. Направен е сравнителен анализ между методите на лечение при туберкулозно сбръчкан пикочен мехур (103).

**Б. Неспецифични възпалителни заболявания в урологията.**

1. Извършени са проучвания върху връзката между ендоурологичните манипулации и хоспитализма в урологията (4); най-честите възпалителни усложнения в следоперативния период (3,7,26) и е внедрен българският препарат “Туборин” за профилактика и лечение на тези усложнения (20,29).
2. На базата на извършен съвременен литературен обзор по проблемите на хроничния неспецифичен бактериален простатит (34) са разработени и внедрени в практиката”Метод за обективна микробиологична диагностика” (130); “Метод за лечение на хроничния бактериален простатит” (129); “Метод за хирургическо лечение на хроничния простатит” (30,131)
3. Описан е рядък случай на “Уретеритис цистика” в урологичната практика” (2).
4. Извършено е проучване върху уроинфекциите в урологията през последните години и възможностите за терапевтично повлияване с Levofloxacin ( 47)
5. Описан е за първи път в нашата литература случай на Амилоидоза на уринарния тракт (пикочен мехур) и е направен литературен обзор по проблема (202).
6. Описани са някои клинико-лабораторни и имунологични характеристики на ретроперитонеалната фиброза (52).
7. Извършено е проучване относно възможностите за имунотерапия и имунопрофилактика на рецидивиращите уроинфекции (51).
8. Извършен е сравнителен анализ на съвременните диагностични и хирургически подходи при ехинококовата болест обхващаща уринарния тракт (43, 44).

**ІV. БЪБРЕЧНО – КАМЕННА БОЛЕСТ.**

1. Внедрен е в практиката и са проучени късните резултати от приложението на полимерната пиелолитотомия с българския препарат МАГ (39,40,41,47,48,49).
2. Извършено е проучване върху честота и клиничното поведение при съчетание на бъбречно-каменна болест и папиларни тумори на горните пикочни пътища (42,45).
3. Изпитани са и са внедрени в праттиката за първи път лекарствените препарати “Панидекс” и “Индометацин” при лечението на бъбречната колика (43,44).
4. Внедрена е в клиничната практика ендоурологичната екстракция на уретерни конкременти с примка тип “Граспинг-форцепс” (108).
5. За първи път е направен сравнителен анализ между химическия състав на конкрементите и метаболитната находка в урината (75).
6. Публикуван е обзор относно съвременните концепции в епидемиологията на бъбречната калкулоза (73).
7. На базата на 15 годишен опит с ЕЛПК са посочени факторите определящи ефективността на този метод при лечение на уролитиазата (80).

**V. МАЛФОРМАТИВНИ УРОПАТИИ.**

1. Разработен е и е внедрен “Метод за трансуретрална хирургия на уретероцеле” (55), като е извършено сравнително проучване съвместни с уролози от Московския Инситут по урология (111).
2. Извършено е проучване върху късните резултати от оперативното лечение на ренално обусловената хипертония (51).
3. Описан е рядък случай на бъбречна хирулия дължаща се на аномалии в лимфния отток (50).
4. Описани са за първи път в нашата литература “Случай на бъбречна аплазия и тумор в прилежащия уретер” (52); “Случай на S-образен бъбрек усложнение с калкулоза и хидронефроза” (53) и “Случай на комбинирана аномалия на отделителната система” (54).
5. Въвежда в урологичната практика поредица от техники за едноактни уретропластики при хипоспадия (98, 99).
6. За първи път въвежда понятието “осакатена” хипоспадия и разработва методи на комбинирана уретропластика в тези случаи (108).
7. Описва рядък случай на двойна уретра с оригинален подход на реконструктивна операция (113).

**VІ. УРОГИНЕКОЛОГИЯ.**

1. Извършено е проучване върху пластичните операции и късните резултати при лечението на пикочо-половите фистули (56).
2. Описан е случай на рядко срещания в практиката синдром на “Вундерлих” (57).
3. Описани са за първи път симптомите от долния уринарен тракт (СДУТ) при жени и са проучени възможностите за терапевтично повлияване с алфа-1-адреноблокери (116).

**VІІ. ОНКОУРОЛОГИЯ.**

**А. Тумори на горните пикочни пътища.**

В този раздел съществен принос, както за нашата урологична наука, така и за световната са проучванията върхучестотата, формите, диагностиката и лечението на туморите на горните пикочни пътища при болни от района на БЕН, които са цитирани от други автори.

1. Най-изразен принос имат разработките и въвеждането на цитологичните методи на диагностика при туморите на уротела на горните пикочни пътища (61,62,64,67,74,87,89,91,92,94,95).
2. Извършено е сравнително проучване върху методите за диагностика на туморите на горните пикочни пътища при болни от района на БЕН (74,93).
3. На ІХ-я конгрес на Европейската Асоциация по урология е представено проучване върху мултиплените уротелни тумори на горните пикочни пътика (96).
4. Определени са и са въведени за първи път критериите за степенуване малигнеността на уротелните тумори (70,76,77,85).
5. Описани са редки разновидности на папиларните тумори на горните пикочни пътика и съчетанието им с други урологични заболявания (69,79,82).
6. Направен е аналитичен анализ относно възможностите на ултрасонографията при диагностиката на преходноклетъчните карциноми на горните пикочни пътища (167).

**Б. Тумори на пикочния мехур.**

1. Разработени са и са внедрени в практиката различни методи на цитологична диагностика при туморите на пикочния мехур (121,123,129,134,136,143,146).
2. За първи път у нас е направен обзор върху съвременните континентни деривации на урината при изключен пикочен мехур (88,94).
3. За първи път в България е приложена трансилеална уретеростомия по “Уолас” за деривация на урината след цистектомия (89).
4. Разработен е и е въведен нов подход на уретро-чревна анастомоза при ортоптично заместване на пикочния мехур (104).
5. Описани са някои молекулни промени в преходно-клетъчни уроепителни карциноми и е определена лекарствената чувствителност на туморите към хемоцианини./ Автореферат на д-р Олга Антонова, 2015 и публикации в „Biotechnological Equipment, 2020; 34(1):506-514/.

В тази публикация се демонстрира корелация на туморната инвазия и определени гени с повишена експресия, свързани с химиотерапевтичната резистентност.

1. В рамките на Международен проект „Интегриран имуногенетичен

анализ на молекулярни маркери за карцином на пикочния мехур при оценка за рецидив и прогресия на болестта“ е създадена Българо – Северно Македонска ДНК банка, съдържаща туморни ДНК проби от карцином на пикочния мехур, в различен стадий и степен на развитие.

**В. Тумори на бъбрека.**

1. Извършено е проучване върху имунните промени при болни с тумори на бъбрека и пикочните пътища (117).
2. Участва във въвеждането и приложението на терапевтичната емболизация на бъбречната артерия при тумори на бъбрека и при някои други заболявания (119).
3. Направен е литературен обзор и е описан случай на ангиомиолипом на бъбрека (139).
4. За първи път е извършено статистическо проучване относно честотата на бъбречния карцином и професионалното разпределение на пациентите в България (161).

**Г. Тумори на тестиса.**

1. Описани са два варианта на атипични семиномни тумори и е определено терапевтичното поведение при тях (124).
2. Описан е за първи път случай на рядък тумор (ладигом) на тестиса (130).
3. Извършено е проучване върху късните резултати от лечението на злокачествените тумори на тестисите (149).
4. Идентифицирани са 19 рискови локуса за повлияване чувствителността на герминативните тумори на тестиса, Nature Genetics; 2017, Jun, 46 (7): 1133-1140.

**Д. Тумори на простатната жлеза.**

1.На базата на задълбочено проучване е определено поведението при карцином на простатната жлеза открит след аденомектомия (156).

2.Описан е рядък случай на рак на простатната жлеза с метастази в костния мозък (132).

3. Предложен е метод за комбинирано лечение на авансирани карциноми на простатната жлеза (157).

4. За първи път е извършено проучване върху експресията на туморните маркери Ki-67; p21 и р53 от простатната тъкан при пациенти с PIN и карцином на простатната жлеза (170,203).

5. За първи път, както у нас, така и в световната наука се прави проучване върху оценката на нивата на някои полиамини в урината и кръвния серум при пациентите с карцином на пикочния мехур; карцином на простатната жлеза и добро качествената просттатна хиперплазия (204).

**Е. Тумори на уретрата.**

1. Публикуван е съвременен литературен обзор за туморите на женската уретра и е представено клинично наблюдение (140).

**Ж. Тумори на пениса.**

1. Описан е и е въведен в урологичната практика органосъхраняващ подход при лечението на пациенти с рак на пениса (171).
2. Разработена е хирургическа техника за заместване на дефектите при частична глансектомия при рак на половия член със свободно ламбо от букална лигавица (110).

**VІІІ. ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА БЪБРЕЦИ.**

1. Въведен е метод за дилатация на малокалибрени съдове с “Фогарти”-катетер при създаването на артерио-венозни фистули за хрониодиализа (187).
2. Разработени са и са въведени за първи път у нас три варианта на реконструктивни артерио-венозни фистули (175,179).
3. Описани са и са проучени за първи път у нас най-честите уроинфекции и пневмопатии при болни с трансплантиран бъбрек (173,174).
4. Извършено е проучване върху най-честите урологични и хирургически усложнения при пациенти след бъбречна трансплантация (185).
5. За първи път в България е публикувано проучване върху честотата, клиниката, диагностиката и лечението на хирургическите и урологични усложнения при деца след бъбречна трансплантация (182,183).
6. За първи път в България е въведена уретеро-везикалната анастомоза по “Кампос-Фрейр” при имплантация на уретра в пикочния мехур (91).
7. Описана е съвременната хирургическа техника на бъбречната трансплантация и поведението при хирургическите следоперативни усложнения (184,185).
8. Създава Обществен съвет по „Трансплантология“ към МЗ в подкрепа на донорството.

**ІХ. ДРУГИ.**

1. За първи път е приложена уретропластика с препуциално ламбо по модифицирана техника на “Дукет” за лечение на мултиплени уретрални стриктури (93).
2. За първи път у нас са въведени уретропластиките със свободно ламбо от лигавица на устната кухина (107).
3. За първи път се използва свободно ламбо от ретроаурикуларната област при пациенти с “осакатена” хипоспадия (105,110).
4. Създаден е алгоритъм за клинично поведение при уретралните стриктури. Дисертация, д.м.н.
5. Извършено е клинико-епидемиологично проучване относно най-честите заболявания на мъжката уретра налагащи реконструктивни операции. Дисертация,д.м.н.
6. Извършен е анализ на психиатричните проблеми в хирургическата практика след урологични операции (200).

**Х. СЕКСУАЛНА МЕДИЦИНА.**

В последните години интересът към проблемите на мъжкото безплодие нарастват, в предвид факта, че над 40% от безплодните бракове се дължат на мъжа.

По този проблем бяха защитени и две дисертации – д.м.н. и д.м.

В този смисъл бяха създадени 2 консенсусни становища и 3 монографии и учебни книги, резултат от научните и научно приложни дирения в тази област.

1. **Изработено е** консенсусно становище за лечението на хипогонадизма при мъжа, 2009 (222).
2. **Разработени са** препоръки за диагноза и лечение на еректилната дисфункция, 2011 (238).
3. Издадена е монография„Андрология”, 2011, под ред. на Й. Узунова (241)
4. Описани са „Фертилитетните нарушения при мъжа” в „Избрани глави в гинекологичната практика”, 2012 (244).
5. Издадена е монография „Сексуална медицина – Актуални проблеми”, 2014, под ред. на Ч. Славов и З. Каменов (260), Арбилис **ООД**; ISBN 978-619-7063-10-3.
6. През 2019 е издадена втора версия на монографията „Сексуална медицина“ под ред. на чл.кор. Ч.Славов, проф. Б.Георгиев и проф. Здр.Каменов, Арбилис ; ISBN 978-619-7063-33-2.

**XI. ИЗДАДЕН Е КАТАЛОГ „ИЗКУСТВОТО НА ГРАФИКАТА“, с рецензии от Акад. Румен Скорчев и Акад. Светлин Русев.**

**Автор – проф.д-р Чавдар Славов, д.м.н., „БОГИТИ“, 2015;** ISBN 978-619-90551-0-0.