

РЕЦЕНЗИЯ

**от проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н.
Ръководител катедра „Дерматология, венерология и алергология“
Факултет „Медицина“, Медицински Университет – Плевен**

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина, Докторска програма „Оториноларингология“

Тема на научния труд: „Влияние на локалния и системен имунен отговор върху назалната конгестия и качеството на живот при пациенти с алергичен риносинусит“

Автор: д-р Атанас Начев Влайков, докторант на самостоятелна подготовка в Катедра по Очни болести, УНГ болести и ЛЧХ, факултет „Медицина“ при МУ гр. Плевен

Научни ръководители: Проф. д-р Валентин Костов Стоянов, д.м.
Доц. д-р Александър Вълков Вълков, д.м.

Назначен съм за член на Научно жури по процедура за публична защита на горепосочения дисертационен труд със Заповед № 3151/26.11.2019 г. на Ректора на МУ – Плевен проф. д-р Славчо Томов. На първото заседание на Научното жури съм избран за рецензент. Предоставената ми документация е съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет – Плевен.

Актуалност на дисертационната тема:

В съвременната оториноларингология широко се дискутира въпросът за тясната връзка между атопичните заболявания – алергичен риносинусит, бронхиална астма и атопичен дерматит, взаимодействията между тях и последователността на клиничната им изява. Алергичните риносинусити (АР) представляват притегателна тема за научни проучвания, свързани с разкриването на разнородни прицелни антигени и разработване на нови, по-съвършени, диагностични методики за изследване на патогенетичните механизми и клинично-морфологичните особености в еволюирането на алергичното възпаление. В този смисъл, темата на предложения научен анализ е безспорно актуална.

За България все още липсват систематизирани данни както за епидемиологията и патоморфологията на АР, така и по отношение на ефективността на различните диагностични методи и терапевтичното поведение сред българската популация.

Тези факти се явяват достатъчен мотив за разработване на горепосочения научен проект, като първи за страната дисертационен труд, свързан с проблематиката и обогатен с имунен анализ.

Структура, характеристика и оценка на дисертационния труд:

Предложената дисертация е структурирана според приетите правила. Напечатана е на 129 стр. Включва: съдържание и съкращения – 2 стр. въведение и литературен обзор – 34 стр.; цел и задачи – 1 стр.; материали и методи – 11 стр.; собствени резултати – 35 стр.; обсъждане – 20 стр.; заключение и изводи и приноси – 2 стр.; научна продукция по темата на дисертацията – 1 стр., използвана литература – 14 стр., приложения – 7 стр. Библиографията е с 223 литературни източници (12 на български и 221 на английски език), постигнат е баланс между класически и съвременни статии, като преобладават тези след 2000 г. Не са подминати разработки и статии от български автори, публикувани в научната периодика.

Материалът е онагледен с 11 таблици, 84 фигури и 7 фотоси с високо качество.

Познаване на проблема и литературен обзор:

Обзорът представлява задълбочен анализ на литературните източници. АР е обсъден както в исторически, така и в съвременен аспект. Подробно са разгледани влиянието на факторите на околната среда и битовите навици като рискови за заболяването, както и негативното им въздействие върху качеството на живот на пациентите. Представени са съвременните познания върху имунологичните механизми на възникване на алергичния ринит. Дискутирана е ролята на множество клетъчни алтерации и експресия на проинфламаторни молекули (както и взаимодействието между тях) в патогенезата на хиперреактивната назална патофизиология. Посочени са възможностите на акустичната ринометрия като диагностична методика с възможност за проследяване и на ефекта от приложената терапия.

В литературния обзор авторът демонстрира достатъчно познание и логично аргументира необходимостта от разработване на дисертационния труд.

Методика на изследването и постигнати резултати:

Целта е формулирана ясно – да се проучи влиянието на локалния и системен имунен отговор върху назалната конгестия и качеството на живот при пациенти с

алергичен риносинуит. За постигането на целта дисертантът си е поставил **5 задачи**, правилно отразяващи начините и последователността за реализирането и.

Обект на проучването са 139 участници (111 с алергичен ринит и 28 контроли). От работната група 58 (52.3%) са жени и 53 (47.7%) мъже; 54 (48.65%) са с интермитиращ АР и 57 (51.35%) с персистиращ АР. Всички са преминали през Клиниката по УНГ болести към УМБАЛ в Ст. Загора за периода януари 2015 – януари 2018 г. и са подписвали информирано съгласие за участие в научното проучване.

Извършени са клинико-епидемиологичен анализ и оценка на рисковите фактори на околната среда; имунологично изследване за количествено определяне на концентрацията на цитокините IL-4, IL-5, IL-13 и тоталния IgE в кръвен серум и лаважна течност; класическа риноскопия и с помощта на ригиден ендоскоп; апаратно определяне на конгестията и проходимостта на носните кухини; определен е ефекта на болестта върху качеството на живот на боледуващите на база изява на клиничните симптоми.

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS v.24.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е прието $p < 0.05$. Използвани са традиционните за едно научно изследване статистически анализи и методи.

Резултатите от клинико-епидемиологичното проучване при 111 болни (54 с ИАР и 57 с ПАР) показват отсъствие на полово или хормонално зависима експресия. Потвърждава се генетичната взаимовръзка в развитието на атопична патология, като в 31.8% от изследваните пациентите съществува фамилна анамнеза за атопично заболяване. В 32.4% се наблюдава и съпътстваща атопична патология – за пациентите с ПАР бронхиална астма (в 47,2% от тях) и атопичен дерматит (в 33,3%); за тези с ИАР атопичен дерматит (в 44,4% от тях) и бронхиална астма (в 38,9%).

Във връзка с определяне на ефекта на болестта върху качеството на живот симптомите с най-негативни последствия са носната секреция, запушването на носа, кихането, стичането на секрети към гърлото и намалението на обонятелните и вкусовите усещания. Установява се по-изразено субективно възприятие на симптоматологията от пациентите с ПАР за разлика от тези с ИАР.

Назалната конгестия е по-манифестна при болните от ИАР, вследствие високия имуногенен потенциал на полените и предизвикват по-силна експресия на симптомите, от алергените провокиращи целогодишните форми на АР. Демонстрирани са силно снижени възможности за реактивен отговор на деконгестанти на назалната лигавица при участниците с персистиращ АР.

Данните от имунологичното изследване показват значимо завишение в стойностите на IL-4 и IL-13 в серума на болните с АР спрямо контролите, както и позитивна корелация между влошаване на симптомите на АР и нарастването на средните стойности на концентрацията на IL-4, IL-5 и IL-13 в серума на болните.

Установена е обратнопропорционална зависимост между степента на назална конгестия (определена чрез акустична ринометрия) и серумната концентрация на проинфламаторните цитокини.

Получените резултати от авторските изследвания са **дискутирани** в светлината на избраната теоретична рамка и са сравнени с резултатите на съвременните проучвания в областта. Посочена е необходимостта от провеждане на допълнителни клинични и имунни проучвания в търсене на патофизиологични механизми, диагностични и терапевтични подходи свързани с експресията на провъзпалителните молекули. Направените обсъждания демонстрират задълбочено познаване на проблема от докторанта, правилни разсъждения и критично интерпретиране на резултатите.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката:

Дисертационният труд завършва с **5 извода**, които произтичат от собствените проучвания и отразяват вярно и точно получените резултати и техния анализ. Описани подробно, те представляват систематизирани данни, някои от които се публикуват за пръв път в България.

Приемам посочените **8 приноси**, от които четири с научен и оригинален характер и четири с приложен. Трябва да се има предвид, че проучванията на факторите, водещи до влошаване на качеството на живот при пациентите с персистиращ и интермитиращ алергичен ринит и изследванията на концентрациите на регулаторните за атопия цитокини IL-4, IL-5 и IL-13 в серум и лаважна течност на болни с АР са оригинални и пионерски за България и резултатите от тях представляват несъмнен научен принос.

Авторефератът към дисертационния труд е от 50 страници и отразява адекватно основните моменти на научната разработка.

Преценка на научната продукция по дисертационния труд:

Докторантът е представил списък с научната си продукция по темата на дисертационния труд – 4 статии (една реферирана и индексирана в световната база данни с научна информация Scopus) и 3 участия в научни форуми, от които 2 в чужбина. И в 8-те труда е д-р А. Влайков е водещ автор.

Критични бележки:

- В автореферата липсва разделът „Обсъждане на резултатите“. Би могло той да се причисли към „Резултати“, където част от получените резултати са действително обсъдени (като раздел „Резултати и обсъждане“, както е обичайно). Това би балансирано структурата на автореферата.

проблеми от докторанта, правилно дават резултатите.

- За удобство на читателя и рецензентите би било по-уместно цитираните източници в текста да бъдат и номерирани. В библиографския списък съществуват автори с повече от една публикации, някои в една и съща година (напр. Bousquet P. №№ 22-28; две от 2001 г., две от 2008 г.). Съществуват и единични пропуски в изписване на литературните източници (напр. №36 „Case of a periodical affection of the eyes and chest. by john bostock...“ вместо „Bostock J. Case of a Periodical Affection of the Eyes and Chest. Med Chir Trans. 1819;10(Pt 1):161–165“).
- Биха могли да се отправят някои забележки от технически характер, които не накърняват научната стойност на разработката.

Считам, че с направените забележки трудът на д-р Ат. Влайков не намалява научната си стойност.

Заклучение:

Оценявам положително дисертационния труд на д-р Атанас Влайков. Приемам, че поставените задачи са изпълнени адекватно. Резултатите на дисертационния труд ни дават нови представи за генетичната база, клиничната симптоматика, рисковите фактори на средата и имунния дисбаланс на алергичния ринит. Убедено считам, че дисертационният труд „Влияние на локалния и системен имунен отговор върху назалната конгестия и качеството на живот при пациенти с алергичен риносинусит“ има необходимите качества и приносен характер. Като гласувам положително си позволявам да препоръчам и на почитаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен «Доктор» по НС „Оториноларингология“ на д-р Атанас Начев Влайков.

02.12.2019 г.



Проф. д-р Димитър Господинов, д.м.н.

REVIEW

By Prof. Dimitar Konstantinov Gospodinov, MD, PhD, DMSc

Head of Department “Dermatology, Venereology and Allergology”

Medical Faculty, Medical University - Pleven

Of PhD thesis for awarding of the educational and scientific degree “Doctor” in higher education area 7. Health and sports; Professional field 7.1. Medicina; Scientific specialty: “Otorhinolaryngology”

Title of PhD thesis: Effect of local and systemic immune response on nasal congestion and quality of life in patients with allergic rhinosinusitis

Author of PhD thesis: Dr. Atanas Nachev Vlaykov, Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology at the Medical Faculty – Stara Zagora, and since 2018 he is a PhD student in an independent study at the Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Maxillofacial surgery at the Medical University of Pleven.

The scientific supervisors are: Prof. Valentin Kostov Stoyanov, MD, PhD
Assoc. Prof. Alexander Valkov Valkov, MD, PhD

I have been appointed as a member of the Scientific Jury of the procedure for public defense of the aforementioned dissertation with Order № 3151/26.11.2019 year of the Rector of MU - Pleven, Prof. Dr. Slavcho Tomov. During the first meeting of the Scientific Jury I was selected as a reviewer. The documents that were provided to me are in accordance with the requirements of the Act for the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the application rules, adopted by the Medical University of Pleven.

Relevance of the dissertation topic:

In contemporary otorhinolaryngology, the issue of the close relationship between atopic diseases - allergic rhinosinusitis, bronchial asthma and atopic dermatitis, the interactions between them and the sequence of their clinical manifestation is widely discussed. Allergic rhinosinusitis (AR) is an attractive topic for scientific research related to the discovery of heterogeneous target antigens and the development of new, more sophisticated, diagnostic methods for investigating the pathogenetic mechanisms and

clinical morphological features of the evolution of allergic inflammation. In this sense, the topic of the proposed scientific analysis is undeniably relevant.

In Bulgaria, there is still a lack of systematic data on the epidemiology and pathomorphology of AR, as well as on the effectiveness of different diagnostic methods and therapeutic behavior among the Bulgarian population. These facts are a sufficient motive for the development of the aforementioned scientific project, being the first dissertation in the country related to the problem and enriched with immune analysis.

Structure, characteristics and evaluation of the dissertation:

The presented PhD thesis is structured according to the approved requirements. It is printed on 129 page, which include: content and abbreviations used - 2 pages; introduction and literature review - 34 pages; purpose and tasks - 1 page; material and methods - 11 pages; own results - 35 pages; discussion - 20 pages; conclusions and contributions – 2 pages; publications related to the dissertation - 1 page; bibliography - 14 pages; applications - 7 pages. The bibliography contains 223 literary sources (12 in Bulgarian and 221 in English), a balance between classical and contemporary articles has been achieved, the majority of the articles are after the year 2000. There have been no omitted publications and articles written by Bulgarian authors and published in the scientific literature.

The work is illustrated with 11 tables, 84 figures and 7 high quality pictures and 3 applications.

Knowledge of the problem and literature review:

The review is an in-depth analysis of the literature. AR has been discussed in both historical and contemporary terms. The impact of environmental factors and household habits as a risk for the disease is discussed in detail, as well as their negative impact on the quality of life of patients. Contemporary knowledge on the immunological mechanisms of the occurrence of allergic rhinitis is presented. As well as the role of multiple cellular alterations and the expression of proinflammatory molecules (as well as the interaction between them) in the pathogenesis of hyperreactive nasal pathophysiology is discussed. The possibilities of acoustic rhinometry as a diagnostic technique and its role of the therapeutic monitoring are shown. In the literature review, the author demonstrates sufficient knowledge and logically argues for the need of the thesis developing.

Research methodology and results achieved:

The aim is clearly stated – to be investigated the impact of local and systemic immune responses on nasal congestion and quality of life, in patients with allergic

rhinosinusitis. In order to achieve the aim, the dissertant has assigned **5 tasks**, which correctly reflect the ways and the sequence of its realization.

The study included 139 participants (111 with allergic rhinitis and 28 controls). Of the working group, 58 (52.3%) are women and 53 (47.7%) are men; 54 (48.65%) had intermittent AR and 57 (51.35%) had persistent AR. All of them passed through the Clinic for ENT diseases at the University Hospital in Stara Zagora from the period of January 2015 - January 2018 and have signed an informed consent to participate in the scientific study.

Clinical- epidemiological analysis and assessment of environmental risk factors has been performed. An immunological assay of quantify of the cytokines IL-4, IL-5, IL-13 and total IgE concentration in blood serum and lavage fluid; classical rhinoscopy and with rigid endoscope; determining of congestion and nasal cavities passage; the effect of the disease on the quality of life of the patients were determined based on manifestation of clinical symptoms.

The data has been processed with the statistical package SPSS v.24.0. A significance level rejecting the null hypothesis has been assumed to be $p < 0.05$. The traditional statistical analysis and methods for a scientific study have been used.

The results of the clinical and epidemiological study in 111 patients (54 with IAR and 57 with PAR) showed the absence of sex or hormone-dependent expression. The genetic relationship in the development of atopic pathology is confirmed, with a family history of atopic disease in 31.8% of the patients studied. Concomitant atopic pathology was observed in 32.4% - for patients with PAR bronchial asthma (in 47.2% of them) and atopic dermatitis (in 33.3%); for those with IAR atopic dermatitis (in 44.4% of them) and bronchial asthma (in 38.9%).

In determining the effect of the disease on quality of life, the symptoms with the most negative effects are nasal secretion, nasal congestion, sneezing, secretions of the throat, and olfactory and taste sensations. A more pronounced subjective perception of symptomatology was found in PAR patients as opposed to those with IAR.

Nasal congestion is more manifested in patients with IAR, due to the higher immunogenic potential of pollen, which causes a stronger expression of symptoms than allergens that provoke perennial forms of AR. Significantly reduced nasal mucosa opportunities for reactive response of decongestants in participants with persistent AR have been demonstrated.

Immunoassay data show a significant increase in IL-4 and IL-13 levels in the serum of patients with AR compared to controls, as well as a positive correlation between the worsening of symptoms of AR and the increase of mean IL-4, IL- 5 and IL-13 levels in blood serum of patients. An inverse relationship was found between the degree of nasal congestion (determined by acoustic rhinometry) and the serum concentration of proinflammatory cytokines.

The results obtained from the author's research are discussed in the light of the selected theoretical framework and compared with the results of the current research field.

The need for additional clinical and immune studies in the search for pathophysiological mechanisms, diagnostic and therapeutic approaches related to the expression of proinflammatory molecules is indicated. The discussions made demonstrate a thorough knowledge of the PhD student in this problem, correct reasoning and a critical interpretation of the results.

Contributions and importance of the work to science and practice:

The dissertation ends with **5 conclusions** arising from own research and accurately corresponds to results obtained and their analysis. Described in detail, they are systematic data, some of which are published for the first time in Bulgaria.

I accept the above **8 contributions**, four of which with scientific and original character, and four with applied character. It should be kept in mind that studies of the factors leading to impaired quality of life in patients with persistent and intermittent allergic rhinitis and studies of the concentrations of regulatory cytokines - IL-4, IL-5 and IL-13 in serum and lavage fluid of patients with AR are original and pioneering in Bulgaria and their results represent a definite scientific contribution.

The Abstract is 50 pages long and adequately reflects the main points of scientific work.

Assessment of the scientific publications related to the dissertation:

The PhD student has been presented a list of his scientific publications on the topic of his dissertation - 4 articles (one referee and indexed in the world database of scientific information Scopus) and 3 participations in scientific forums, 2 of which were abroad. And in the eight works Dr. Vlaykov is the lead author.

Critical notes:

- "The Results Discussion" section is missing in the Abstract. It could be referred to as "Results", where some of the results obtained are actually discussed (as in the "Results and Discussion" section, as is customary). This would balance the structure of the abstract.
- For the convenience of the readers and reviewers, it would be more appropriate that the cited sources in the text to be numbered as well. There are authors in the bibliographic list with more than one publication, some in the same year (eg Bousquet P. No. 22-28; two from 2001, two from 2008). There are also some gaps in the writing of literary sources (eg №36 "Case of a periodic affection of the eyes and chest. By John Bostock ..." instead of "Bostock J. Case of a Periodical Affection of the Eyes and Chest. Med Chir Trans 1819; 10 (Pt 1): 161-165").

- Some technical comments that do not affect the scientific value of the development could be made. I believe that with the remarks made, the work of Dr. At. Vlaykov does not diminish its scientific value.

Conclusion:

I appreciate the dissertation work of Dr. Atanas Vlaykov. I agree that the tasks assigned have been adequately fulfilled. The results of the dissertation give us new insights into the genetic basis, clinical symptoms, environmental risk factors and immune imbalance of allergic rhinitis. I am convinced that the thesis "The effect of local and systemic immune response on nasal congestion and quality of life in patients with allergic rhinosinusitis" has the necessary qualities and contribution character. By voting positively, I also allow myself to recommend to the venerable Scientific Jury to award the educational and scientific degree "Doctor " in Medicine Specialty "Otorhinolaryngology" to Dr. Atanas Nachev Vlaykov.

02.12.2019



Prof. Dimitar Gospodinov, MD, PhD, DMSc