

РЕЗЮМЕТА
НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

на д-р Ваня Цветкова-Вичева, дм

Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология”

ФЗГ, МУ – Плевен

**ПУБЛИКАЦИИ В ПЕРИОДИЧНИ НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, КОИТО СА СВЪРЗАНИ
С ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

1. Генетични и имунологични изследвания на пациенти с алергичен ринит и бронхиална хиперреактивност. Автореферат на дисертация за научна и образователна степен “Доктор”, Плевен, 2011, 50 с

Разпространението на алергичните болести на дихателната система се увеличава значително през последното десетилетие. Алергичният ринит (АР) оказва огромно въздействие върху качеството на живот на отделния индивид и влияе върху обществото като цяло. Взаимодействията между горни и долни дихателни пътища се приемат за доказани, но липсват познания за взаимното им влияние чрез съвременни молекулярни и генетични изследвания. Напоследък се установи, че CD4+ клетки се диференцират в Th17 популация, продуциращи IL-17. Ревизира се класическата Th1/Th2 парадигма. Предизвикателство на високотехнологичните генетични изследвания е изясняване произхода на атопичните болести чрез идентифициране на гени и генетични полиморфизми определящи предразположението към болестта. **Цел** на дисертацията е да се проучи влиянието на алергичния ринит върху дишането и неспецифичната бронхиална хиперреактивност (БХР) **Методи:** Кожно-алергични проби, функционално изследване на дишане, метахолинов тест, флоуцитометрично изследване за IL-17, определяне полиморфизъм на $\beta 2$ -АР ген на 16 аминокиселинна позиция. **Резултати и Изводи:** Съществува закономерност между полисенсibilизация и секреция на IL-17 при АР. Болни с АР имат нарушени спирометрични показатели, прояви на повишена БХР и съществено се влияят от BMI, MСЕД₂₅₋₇₅ и полисенсibilизация. Генетичният полиморфизъм на 16 позиция в гена на $\beta 2$ -АР е свързан с повишена неспецифична БХР при болни с АР. Експресията на Gly вместо Arg (див тип) в гена на $\beta 2$ -АР се влияе от пола и BMI. Наличие на мутантен алел - G/G, положителен Mx тест и спирометрични отклонения, дават основания за извод, че генетичният полиморфизъм влияе върху дихателната функция на болни с АР. Полисенсibilизацията играе съществена роля при секрецията на IL-17. Доказва се ролята на IL-17 в патогенезата на АР. **Приноси:** За първи път у нас е изследван IL-17. Българска популация е изследвана за генетична вариабилност на $\beta 2$ -АР за първи път. Предлага се алгоритъм за диагностичен подход чрез модерни изследвания при болни с АР.

ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

2. **Цветкова В.** Алергични и неалергични ринити, *Медикарт*, бр.2/2010 г. с 4 – 11.

Обект на авторската статия са алергичните и неалергични ринити. Подробно са коментирани етиопатогенезата, съвременните класификации, клиничните прояви, диференциалната диагноза, усложненията и лечението им. В статията се акцентира върху най-новите научни очаквания и достижения за имунотерапия на алергичния ринит (АР): 1. Подобрене на конвенционалните алергенни ваксини, чрез рекомбинантни алергени с цел изготвяне на индивидуални ваксини предназначени за отделния пациент. 2. Инжектиране на алергени директно в лимфен възел под ултразвуков контрол. 3. Създаване на модифицирани алергени без риск за анафилаксия. Друг акцент е подчертаната авторска позиция върху използването на антилеукотриени (Montelukast) за лечение на АР в България подобно на утвърден терапевтичен подход в Европа и др. развити държави.

3. Куцаров А., **Цветкова В.** Алергичният ринит и условно патогенните микроорганизми в патогенезата на хроничния риносинусит с носна полипоза. *Алергология и Клинична имунология* 2007; бр. 1: 3-9.

Chronic rhinosinusitis is a common disease which has a significant impact on the quality of life of the sufferer. At the same time, it is closely related to pulmonary pathology (inflammatory and noninflammatory). CRS is clinically defined as CRS without and with polyposis. According to J. Ponikau et al. (1999), in patients suffering from CRS with polyposis, fungi (fam. Dematiaceae) play a major role in the pathogenic process. Nowadays it is undoubtedly accepted that chronic inflammation in nasal cavities is a main factor for nasal polyps. Aim of our study was to define the frequency and the role of fungal inflammation in patients with polyposis and CRS. 30 patients (20 male and 10 female) aged 40-69 years suffering from CHR with polyposis, and 10 healthy controls were studied. Nasal smear was taken from all patients and was examined microscopically for presence of fungal elements and Eo. SPT with the following fungal allergens were performed: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Rhizopus*. Total IgE antibodies of patients and controls were determined.

ПУБЛИКАЦИИ В ПЕРИОДИЧНИ НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, КОИТО НЕ СА СВЪРЗАНИ С ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЯ

I ПУБЛИКАЦИИ В ЧУЖДИ НАУЧНИ СПИСАНИЯ

4. **Tsvetkova-Vicheva V.**, Konova E., Lukanov T., Gecheva S., Velkova A., Komsa-Penkova R. IL-17 producing T cells could be a marker for patients with Allergic Rhinitis. *IMAJ* 2014, **16**: 358-362. (IF 1.018)

Background: Interleukin-17A (IL-17A)-producing CD4⁺T helper cells have been implicated in allergic inflammation; however, the role of IL-17A in allergic rhinitis (AR) patients with different degrees of atopy and airway reactivity to methacholine (Mch) has not been examined. **Objectives:** To explore IL-17A-producing CD3⁺CD4⁺T cells in peripheral blood of patients with persistent AR and assess the degree of atopy, eosinophil count (Eo count), and bronchial hyper-responsiveness (BHR) to methacholine. **Methods:** The study involved 61

patients and 30 controls. The percentage of CD3+CD4+IL-17A+T cells in peripheral blood was measured by flow cytometry, bronchial challenges with Mch were performed, as was skin prick tests with standard inhalant allergens, and Eo count was measured. Atopic status was determined by the number of positive SPT results and wheal mean diameter. **Results:** A statistically significant difference in Th17 cell percentage was found in the AR and control groups ($2.59 \pm 1.32\%$ and $1.24 \pm 0.22\%$ respectively, $P = 0.001$). Forty-one patients (67.2%) were polysensitized to indoor and outdoor allergens, while 20 (32.8%) had positive skin prick tests to indoor allergens. CD4+T cells were significantly higher in the patient group compared to the control group ($2.91 \pm 1.5\%$ versus $1.91 \pm 0.62\%$, $P = 0.005$), as was Eo count (4.48 ± 2.13 vs. 2.32 ± 1.83) ($P = 0.0001$). Forty-one in the AR group (67%) and 7 (23%) in the control group were Mch-positive ($P = 0.001$). The percentage of IL-17A-producing CD4+T cells was significantly higher in males compared to females ($3.15 \pm 1.8\%$ versus $2.31 \pm 0.9\%$, $P = 0.02$) **Conclusions:** Polysensitized AR patients exhibited higher IL-17A-producing CD4+T cell levels and eosinophil counts. Male patients displayed a higher frequency of IL-17A-producing T cells.

5. *Tsvetkova-Vicheva V., Gecheva S., Komsa-Penkova R., Velkova A., Lukanov T. IL-17 producing T cells correlate with polysensitization but not with bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. Clinical and Translational Allergy 2014, 4:3 (<http://www.ctajournal.com/content/4/1/3>) (IF 2.53)*

Background Th2-type T cell response has a considerable role in atopic diseases. The involvement of Th17 and IL-17 in atopy process provided new understanding of allergic diseases. Bronchial hyperresponsiveness is quite common in allergic rhinitis. We aimed to explore the expression of IL-17 producing CD3⁺ CD4⁺ T cells in peripheral blood of rhinitic patients, with/without bronchial hyperresponsiveness and sensitized to common allergens, as this relationship has not been examined. **Methods** Sixty one patients with allergic rhinitis and thirty controls were examined. IL-17 producing T cells were detected by flow cytometry, IL-17, IL-4 and IL-13 levels in peripheral blood were evaluated by ELISA. Bronchial hyperresponsiveness was investigated with methacholine challenge test. Atopy was evaluated by skin prick tests with common allergens. **Results** IL-17 producing T cell percentage of AR group was significantly higher: 2.59 ± 1.32 than in controls 1.24 ± 0.22 , ($p = 0.001$). Significant sex related difference in CD3⁺ CD4⁺ IL-17 T cells was observed: respectively in male patients versus female $3.15 \pm 1.8\%$ and $2.31 \pm 0.9\%$, ($p = 0.02$). Rhinitics had greater bronchodilator responses compared to controls ($p = 0.001$), however the percentages of T cells in both groups appeared equal. Serum IL-17 levels in AR group were significantly higher (5.10 ± 4.40) pg/ml than in controls (3.46 ± 1.28) pg/ml, ($p = 0.04$). IL-4 levels (0.88 ± 1.27) and IL-13 levels (3.14 ± 5.85) in patients were significantly higher than in control's (0.54 ± 0.10) pg/ml, ($p = 0.001$) and (1.19 ± 0.64) pg/ml; ($p = 0.001$) respectively. The percentages of T cells in patients sensitized to 5 allergens (group I) were significantly lower (1.91 ± 0.62) than those sensitized to more than 5 allergens (group II) (2.91 ± 1.5) ($p = 0.004$). **Conclusions** The observed higher levels of IL-17 producing T cells in polysensitized males suggest a role of IL-17 in pathogenesis of AR. The higher airway responsiveness in AR may

not be Th17 dependent. The higher serum values of IL-17, IL-4 and IL-13 demonstrate the presence of cytokine balance in atopic diseases.

II ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

6. **Tsvetkova V., Petrova P.** *Intravenous Immunoglobulin Treatment of Patients with Antiphospholipid Antibody Syndrome Associated with Borderline Hypothyroidism and Myasthenia Like Syndrome. Clinical Application of Immunology 2003, 2(1):165-172.*

SUMMARY: „It may be premature to say, but aPL may end up being one of the common threads that ties together all of the seemingly unrelated 80 known autoimmune diseases” – Virginia T. Ladd, president of the American Autoimmune Related Diseases association (AARDA). Thyroid disorders are among the most prevalent medical conditions. Most persons with thyroid disorders have autoimmune disease. Borderline hypothyroidism is an insidious condition with subtle and nonspecific symptoms and may be mistakenly attributed to other illness. Very often abnormalities in nerve conduction and muscular function may be present in patients with mild thyroid failure. Myasthenia like syndrome is a neuromuscular autoimmune disease, which is characterized also with muscle complaints. Still there is no consensus if these patients should be treated or not. Implementing a management strategy will prevent the progression of the symptoms

7. Куцаров А., **Цветкова В.** *Имунологично гъбно възпаление и хроничен риносинуит. Оториноларингология 2006, 2:46-49.*

Chronic rhinosinusitis is a common disease. Some authors accept the leading role of Dematiaceous family fungi. Eosinophils cells take part in the immunological reaction. We investigated 20 patients for 3 months (25 to 72 year old; 12 women and 8 men). All of them were with CRS without polyposis. 15 of them were positive prick tests to one or two allergens of *Fusarium* and *Penicillium*, *Alternaria*, *Rhizopus* species origin. The same patients had hyphal fragments and eosinophils in histological investigation of nasal secretion.

8. Куцаров А., **Цветкова В.** *Роля и честота на фунгите от fam. Dematiaceous в патогенезата на хроничния риносинуит с носна полипоза. Оториноларингология 2006, 4:37-41.*

Хроничният риносинуит (ХРС) е често срещано заболяване, което нарушава качеството на живот. Клинично ХРС се определя като две форми: 1. ХРС без носна полипоза. 2. РС с носна полипоза. Според публикацията на J. Ponikau (1999) при пациенти с ХР с полипоза, гъбите от fam. Dematiaceous имат основна роля в патогенетичния процес. Целта на проучването е да се определи ролята и честотата на гъбното възпаление при ХР с полипоза. Изследвани са 25 болни с ХР с носна полипоза (19 мъже и 6 жени) на възраст 40-69 год. и 15 здрави контроли. На всички пациенти микроскопски е изследван носен секрет за наличие на гъбни елементи и еозинофили. Осъществени са кожно-алергични проби (КАП) с алергени на *Alternaria*, *Aspegillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Rhizopus*. При хирургично лечение е осъществено хистологично изследване на

отстранените полипозни маси и се доказва наличие на възпалителни полипи и еозинофилна инфилтрация.

9. Куцаров А., Джамбазов К., **Цветкова В.**, Гечева С. Проучвания върху ролята на гъбите в етиопатогенезата на хроничния риносинусит без и с носна полипоза – предварително съобщение. *Оториноларингология* 2007, 3:47-50.

Chronic rhinosinusitis is a common disease. Some authors accept the leading role of Dematiaceous family fungi in its pathogenesis. Eosinophils are major actors in the immune reaction. The aim of the study is to determine the role of Dematiaceous family fungi in ethiopathogenesis of CRS with and without polyposis. Material and Methods: In the course of three months we examined 50 patients (35 males and 15 females) (18-72 year old) with CRS. They were divided to: 30 subjects without polyposis, 20 with nasal polyposis and 10 (5 males and 5 females from 20 to 60 year old) served as healthy controls. Nasal secret was taken from all patients and controls for cytological exam. Skin prick tests (SPT) and sIgG to fungal allergens (*Alternaria*, *Aspegillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Rhizopus*) was performed with all patients and healthy controls. Results: Cytologic examination of nasal smear showed: presence of fungal elements (hyphes) in 8 controls (80%) and lack of Eo in all control subjects, while 35 patients had fungal elements (70%) and Eo in 40 (80%) of them. SPTs were positive to one or several fungal types in 15 (33%) of patients without polyposis, 2 (4%) with polyposis and none of the control group. Examination of sera for specific IgG was positive in all groups. In the control group the titre of specific antibodies was 2,3- 30 mcg/ml while in the patients group the titre was significantly higher (>40 mcg/ml) – in 37 (70%) patients: 17 without polyposis and 18 with polyposis respectively.

10. Генова С., **Цветкова В.**, Дарданова Хр., Йолчева Д., Терзиев Л., Йосифова Т. Ефект на *Cetirinaх* върху кожната реактивност при пациенти с хронична уртикария. *GP News* 2007, 7(87): 4-15.

Цел: Да установи потискащия ефект на *Cetirinaх* върху хистамин предизвикани еритем и папула при пациенти с хронична уртикария. Да се проучи потискащия ефект в зависимост от времето, клиничното състояние на пациентите, пола и възрастта им.

Материал и методи: 20 пациенти с Хронична Уртикария на възраст от 18-63 год. и пол мъж/жена – 9:11. 50% от тях – с изострена Уртикария, 50% - в клинична ремисия.

Критерии за включване: Да не е провеждано антихистаминово лечение в последните 5 дни. Да не са приемани системни кортикостероиди и левкотриенови антагонисти през последния месец. Запазена кожна реактивност. Жени – в извънменструален цикъл.

Дизайн на проучването: Prick тест с 10mg/ml хистамин на воларната страна на предмишницата, 20 мин. преди да бъде дадена доза от 10 mg *Cetirinaх*. Prick тест със същата доза хистамин е направен на 30 мин. след приема на *Cetirinaх*, както и на 1, 3, 6, 9, 12, 24 час. Измерван е средния размер на папулата и еритема. Определянето на средния диаметър на папулата и еритема в mm се отчита 20 мин. след поставянето на хистамина. Клиничното състояние на пациентите е проследено в продължение на 7 дни на фона на редовен прием на 1 табл. *Cetirinaх*. Проучването е плацебо неконтролирано.

Резултати и обсъждане: Потискащият ефект на *Cetirinaх* отчетливо започва още на 30 мин. от приема му, като най-силно изразен е на 3 час върху еритема и на 9 час при папула. На 24 час определено се забелязва намаляване на потискащия ефект. Не се е

установило различие в потискащия ефект на Cetirinaх върху папулата и еритема в различните часове в зависимост от пола на пациентите. Разглеждайки ефекта на Cetirinaх при пациенти в ремисия и изострени, няма съществени различия в размерите на папула и еритем в различните часове. На пациенти с обострена клинична симптоматика е продължена терапията с Cetirinaх в доза 10 мг дневно. Наблюдението върху тях е продължило 7 дни. При 7 от пациентите е постигната пълна клинична ремисия. При 3 болни не е овладян обривния синдром. **Заклучение:** Cetirinaх е медикамент с отлична антихистаминова активност, демонстрирана чрез фармакологичен тест – ефект върху хистаминово предизвикани папула и еритем. Cetirinaх е с бързо настъпващ блокиращ ефект, еднакво изразен върху папула и еритем. Няма различие в потискащия ефект на Cetirinaх в зависимост от пола, възрастта и клиничното състояние на пациентите. Cetirinaх е с отличен ефект при пациенти с хронична изострена уртикария водещ до пълна клинична ремисия.

11. Куцаров А., [Цветкова В.](#), Стоянов И. Ролята на атопията към фунги в патогенезата на хроничния риносинусит. *Оториноларингология* 2008, 3:34-37.

Aim:The aim of this study was to identify the different fungi: Alternaria, Aspergillus, Mucor, Penicillium, Fusarium and Rhizopus through Skin Prick test (SPT) in Chronic Rhinosinusitis (CRS) patients and to correlate their participation in pathogenesis of chronic inflammatory nose mucous membrane changes. **Material and Methods:** Two groups of subjects were included: Control group of 25 normal individuals (14 males and 11 females from 20 to 65 year old), Patient group of 100 adult CRS patients (55 males and 45 females from 20 to 65 year old) was enrolled throughout 3 years. The patient group was separated in two subgroups: CRS without nasal polyposis (NP) – 70 patients and CRS with NP (30 patients). CRS was diagnosed based on medical history, physical exam and CT scan data. SPT to fungal allergens was performed with all patients and healthy controls. **Results:** 1. Control group: SPT was positive in 2 (8%) patients. 2. Patient group: 38 (38%) of them were positive to allergen of fungal origin. CRS without NP was positive in 30 (42,86%) patients. CRS with NP was positive in 8 (26,67%) patients. **Discussion:** Recently many discussions arise concerning the role of fungi in CRS. Positive SPT to one or more fungal allergens in 38% of CRS patients proves the high frequency and role of fungi in chronic inflammation pathogenesis. Profound analysis are necessary concerning role and frequency of Dematiaceae family and aspergillus fungi in the pathologic process of chronic nasal cavities inflammation.

12. [Цветкова В.](#) Генетични варианти на бронхиалната астма, алергични ринити и свързания с тях β 2-адренергичен полиморфизъм. *Медикарт* 2010, 5:9-10.

За първи път се обсъжда възможна връзка между влиянието на генетичен полиморфизъм на β 2-адренергичен рецептор върху Бронхиална астма (БА) и Алергичен ринит (АР). Напоследък в астмологията, успоредно с генетични изследвания върху бронхиална астма и атопия, се публикуват твърде много съобщения посветени на β 2-адренергичен рецепторен полиморфизъм и лечение с дългодействащи β 2 агонисти (LABA). Различни автори доказват, че пациенти - хомозиготни към аргинин на 16 аминокиселинна позиция на β 2-адренергичен рецептор (B16 Arg/Arg), по-слабо се повлияват от монотерапия със Salmeterol и по-добре от комбинирано лечение с инхалаторен кортикостероид. Установява се, че болни с БА – хомозиготни по

отношение на глицин на същата позиция (B16 Gly/Gly), отговарят на лечение със Salmeterol. Интерпретацията на резултати от различни проучвания показва, че астматици с генотип B16 Arg/Arg и B16 Gly/Gly имат по-добър ефект от комбинирано лечение с β_2 агонисти и инхалаторен кортикостероид (ICS) в сравнение с пациенти на монотерапия с ICS. В статията се обсъжда и възможното участие на Th17 и IL-17 в патогенезата на алергичен ринит.

13. [Цветкова В.](#) Алергичен ринит и синусити. *Medinfo* 2010, 5:21–25.

През последното десетилетие изследователите установяват значително припокриване между възпалителните процеси на горните (ГДП) и долни дихателни пътища (ДДП). Доскоро болести като бронхиална астма, остър и хроничен синусит, алергичен, неалергичен ринит и среден отит са разглеждани самостоятелно. Актуалният подход обединява болестните единици като нарушения на единната дихателна система. Респираторният тракт от лигавицата на средното ухо, носа и синусите до бронхиалното дърво е сходен при отговор на патологични въздействия. Алергичен ринит (АР) и Хроничен риносинусит (ХРС) в значителна степен проявяват припокриващи се симптоми на алергично възпаление, анатомични, генетични, имунологични, микробиологични и фактори на околната среда. АР влияе върху тежестта на симптомите при пациенти с ХРС и случаите на резистентност към терапията. Съществуват различни хипотези за патофизиологична връзка между АР и ХРС. Предполага се участието на *S. Aureus* и суперантигенната му активност. Възпалителният спектър при ХРС все по-често включва фунгиални алергени. *Alternaria* и *Penicillium* активират еозинофили *in vitro* и предизвикват дегранулация, но ролята на фунгите за ХРС остава неясна. Доказателство за това е незадоволителният резултат от провеждане на противогъбична терапия в продължение на различен период от време (най-често 6 месеца). Подчертава се авторската позиция за нарастващо влияние на фунгиалните алергени върху клиничното протичане на АР и като самостоятелна болестна единица в съвременните условия на живот.

14. Terziev L., [Tsvetkova V.](#), Shopova V., Dancheva V., Stavreva G., Atanasova M., Lukanov T., Stoyanova A. Effect of L2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid on markers of inflammation and lipid peroxidation in bronchoalveolar lavage fluid in mice model of asthma. *J Biomed Clin Research* 2010, 3(1):40-44.

Asthma is a serious medical and social problem, characterized by an inflammatory response and production of large amount of reactive oxygen species. Our goal was to study the effect of a glutathione precursor on some markers of inflammation and lipid peroxidation in an animal model of asthma. The study was carried out on 28 C57B1 mice, divided into four groups: group 1 – controls; group 2 – injected and inhaled with ovalbumin (OVA); group 3 – treated with L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid (OTCA) and inhaled with phosphate buffered saline; group 4 – injected with ovalbumin and OTCA, as well as inhaled with OVA. Under sodium pentobarbital anaesthesia the animals were sacrificed on hour 48 after the last inhalation to obtain bronchoalveolar lavage fluid (BALF). The total cell number and cell counting, total protein content, the levels of IL-4, IL-5 and 8-isoprostane were investigated in BALF. OVA increased the total cell number and the levels of IL-4, IL-5 and 8-isoprostane. OTCA significantly decreased the total cell number, the total protein content as well as the

levels of IL-4, IL-5 and 8-isoprostane in comparison with ovalbumine. OTCA attenuates inflammation and lipid peroxidation in asthma provoked by ovalbumin in a mouse model.

15. **Цветкова В.** Бронхиална астма – диагноза и лечение. *Медикарт* 2011, 2:24-25.

Според ранното определение на American College of Chest Physicians, бронхиалната астма (БА) е болест с клинични прояви на повишена реактивност на дихателните пътища, удължаване на форсираното издишване променящо се спонтанно или под влияние на медикаменти. Освен класическите форми на БА, в статията са изложени някои от най-новите достижения в генетичен аспект при изучаване на астмата. Подчертано е значението на идентифицираните гени: дезинтегрин и металопротеиназа 33 (ADAM33; хромозома20p13), дипептидил пептидаза (хромозома20q14), GYFIP 2 (хромозома5q33), $\beta 2$ – адренорецепторен генен полиморфизъм. Генните полиморфни вариации на $\beta 2$ рецептора все повече предизвикват интерес в научната общественост предимно при интерпретиране лечението на БА. В статията се акцентира върху незначителния брой изследвания посветени на бронхиална хиперреактивност и генетичен рецепторен полиморфизъм. Известни са единични проучвания върху ринит, бронхиална хиперреактивност и генетичен полиморфизъм.

16. **Цветкова В.** Лечение на Бронхиална астма. *Medinfo* 2011, 5:25 – 28.

Бронхиалната астма (БА) е една от най-разпространените хронични болести, засягаща 300 милиона възрастни и деца от всички етнически групи и държави в световен мащаб. Актуалните епидемиологични данни показват, че около 250 000 души всяка година умират преждевременно от астма. През последните години концепцията за постигане на контрол над болестта е основна терапевтична задача. Основните принципи на лечение включват етиологичен и патогенетичен подход. При болни с тежко протичаща БА патогенезата е имуномедирана свързана с Th2, CD4+(T) клетки продуциращи IL-4, IL-5 и IL-13. Следователно **биологични модулатори** като моноклонални антитела, разтворими рецептори и рецепторни антагонисти представляват разумна стратегия за радвитие на нови терапевтични методи заопределени болни, при които Th2 имунният патогенетичен механизъм е „активен”. Актуални изследвания доказват участието на IL-17 продуциран от нов клас хелперни лимфоцити (Th17) в патогенетичния спектър от молекули свързани с патогенезата на БА. Посоченият интерлевкин дирижира неутрофилния инфлукс в бронхиалното дърво и потенцира Th2 медираното еозинофилно белодробно възпаление. Идентифицирани са регулаторните системи, ангажирани при диференциацията на Th17 и секрецията на IL-17 и това е основание в близко бъдеще да се очакват **нови медикаменти насочени срещу IL-17 при лечението на астма.**

17. *Цветкова В. Терзиев Л., Иванов В. Генетична вариабилност на β -адренергични рецептори и наднормено тегло-рискови фактори за алергичен ринит и астма. Медикарт 2012, 2:28-30.*

Бронхиалната астма (БА) се характеризира с хронично възпаление, което предизвиква бронхиална хиперреактивност (БХР) и обструкция. В много случаи БХР се установява и при пациенти с Алергичен ринит (АР). Генетичните локуси потенциално свързани с риск от развитие на БА могат да бъдат класифицирани в две групи: кандидат гени с потенциална роля в патогенезата на БА и позиционно клонирани гени с все още неизяснена функция. Един от най-добре проучените гени е този на $\beta 2$ -адренергичния рецептор ($\beta 2$ -AR) съдържащ полиморфни варианти с висока алелна честота при бялата раса. В общата популация БХР има 13% разпространение и е рисков фактор за развитие на БА. Връзката на 5q31-q33 хромозома с БХР и атопията се приема за доказана (в хромозомния участък се съдържат кандидат гени за БХР). Генетичните вариации в 16 кодон на $\beta 2$ -AR променят рецепторната функция. До този момент не е провеждано изследване за полиморфизъм в гена на $\beta 2$ -AR след тест за БХР при пациенти с АР. Подобно проучване е проведено от Д-р Ваня Цветкова върху пациенти с данни за атопия и АР с/без данни за БХР. В своето изследване тя установява, че болни с АР и повишена БХР показват тенденция за по-висока честота на вариантен генотип – G/G. Според някои теории чрез БХР може да се идентифицира частична фенотипна изява на бронхоспазм при болни, които не са имали фенотипно изявена БА. Следователно определянето на генетични детерминанти свързани с асимптоматична БХР може да бъде полезно при етиологично и патофизиологично уточняване на болни с БА. Не се изключва възможността за влияние на др. полиморфизми в промоторния и кодиращ регион на $\beta 2$ -AR. Промената в експресията на $\beta 2$ -AR може да влияе и върху функцията на холинергичните рецептори контролиращи бронхиалния тонус, възможно обяснение на сигнификантна връзка между Gly 16 и повишена БХР. Наднорменото тегло се приема като рисков фактор за АР и БА. β -адренорецепторните гени (ADRB2, ADRB3, ADRB1) са обект на интензивно проучване в областта на затлъстяването. $\beta 2$ -AR кодира основен липолитичен рецепторен протеин в мастните клетки на човека. Два полиморфизми характеризиращи се със замяна на аминокиселината аргинин с глицин на 16 позиция и глутамин от глутаминова к-на на 27 позиция са изследвани при астма и затлъстяване. В някои популации Gln72Glu вариант се асоциира с наднормено тегло. $\beta 3$ -адренергичен рецепторен ($\beta 3$ -AR) протеин играе важна роля при метаболизма на адипоцитите като посредник за липолизата в отговор на катехоламините и техните агонисти с потенциални антидиабетни и антиобезни свойства. Възможно е полиморфизъм в гена свързан с подмяна на триптофан от аргинин на 64 позиция (Trp64Arg), да има отношение към понижената липолитична активност и натрупване на липиди в мастната тъкан. $\beta 1$ -адренергичен рецептор се приема като потенциален кандидат ген за затлъстяване във връзка с участието му в катехоламин-индуцираната енергийна хомеостаза на организма. Стимулирането му като част от семейството на G-протеинови рецептори участва в процесите на разход на енергия и липолиза в мастната тъкан.

18. **Цветкова В.** Алергичен ринит и Алергична астма: съвременен терапевтичен подход. Медикарт 2012, 5:32-34.

Терапевтичният арсенал за въздействие върху атопичните болести (ринит и астма) постоянно се обновява през последното десетилетие с нови медикаменти. Купирайки симптоматичните прояви на алергия, обичайните лекарствени средства осигуряват комфорт и качество на живот, но малка част от тях са способни да осигуряват дълготрайна ремисия на основните клинични симптоми. В статията е направен преглед на терапевтичните схеми за лечение на АР и БА с класически лекарствени средства и най-актуални фармакологични и биологични медикаменти. **АР:** Обучение на пациенти, избягване контакт с алергени или иританти. Фармакотерапия: Интраназални кортикостероиди, H1 блокери от второ поколение (съвременен термин за H1 блокери: „обратни агонисти“). Комбинирани формули включващи H1 антихистамини и глюкокортикоиди за назално приложение - в процес на проучване. Назални деконгестанти. Антилевкотриени. Монтелукаст (единственият от тези медикаменти одобрен за лечение на АР). Мастоцитни стабилизатори, Локални холинергични медикаменти, Алерген Специфична Имунотерпия (АСИТ). Лечение с анти-IgE моноклонални антитела. Капсаицинова десенсибилизация. **Бъдещи насоки за лечение на АР:** Soft steroids, Dissociated steroids, Хистамин H4 рецепторни антагонисти, комбинирани H1 и H3 рецепторни антагонисти и нови H1 блокери. Простагландин D2 рецепторни антагонисти (CRTH2 antagonists). PDE4 инхибитори. Брадикинин $\beta 2$ рецепторен антагонисти. MAP киназни инхибитори. Инхибитори на цитокини. Триптазни инхибитори. Инхибитори на йонни канали. NO синтетазни инхибитори. **Алергична бронхиална астма:** Облекчаващи. Контролиращи - противовъзпалителни: кортикостероиди, мастоцитни стабилизатори, въздействащи върху имунната система: имуномодулатори и имunosупресори. **Нови насоки в терапевтичната стратегия за лечение на алергична бронхиална астма:** Инхибитори на Тромбоксан A2 (TxA2) – Ozagrel. „Двойни“ антагонисти срещу левкотриенови и TxA2 рецептори. Имуномодулатори - Suplatast - предложен за лечение на астма като контролер на Th2 зависимо алергично възпаление. CpG олигонуклеотиди (CpG-ODNs) - активатори на т.нар. toll-like рецептори. Обект на интензивни проучвания през последните години е и т.н. Th17 зависимо алергично възпаление чрез IL-17 с доказана повишена експресия в бронхите на астматици при сенсibiliзация. Резултати от проучвания на астматици показват участие на IL-17 при привличане на неутрофили в бронхите определяйки го като маркер за тежестта на болестта. Клинични изпитвания са насочени към IL-17-свързани възпалителни болести и резултатите от използването на anti-IL-17 Ab са окуражаващи въпреки факта, че по отношение лечение на БА и бронхиална хиперреактивност, обект на проучвания все още са животински модели. В свое проучване при атопични пациенти с алергичен ринит, В. Цветкова установява връзка между експресията на IL-17 и бронхиална хиперреактивност.

19. **Цветкова-Вичева В., Ненова М.** Наднормено тегло, атопия и алергичен ринит. Лекарска практика 2012, 6:3-6.

През последните три десетилетия наднорменото тегло и затлъстяването тревожно се увеличават и се очаква да се превърнат в световна пандемия дори и в развиващите се страни. Алергичният ринит (АР) и атопичната Бронхиална астма (БА) най-вероятно корелират с телесното тегло изразено чрез индекс на телесната маса (ИТМ). Причините за това явление са неясни. Епидемиологични проучвания установяват връзка между

затлъстяване, атопия, IgE зависим алергичен ринит и бронхообструктивни състояния корелиращи с пол, тежест на болестта, физическа активност и др. фактори. Данни от мета анализи върху наднорменото тегло доказват риск от възникване предимно на астма. Нашето проучване показва връзка между BMI и алергичен ринит. Степента на сенсibiliзация към различни алергени при болни с наднормено тегло вероятно има влияние върху появата и разпространението на AP. Изследването предоставя данни за влияние на ИТМ върху фенотипната изява на AP. Наднорменото тегло вероятно влияе върху атопичната сенсibiliзация на индивиди с AP.

20. **Tsvetkova-Vicheva V.**, Terziev L., Dardanova H., Nenova M. Allergic Rhinitis, Spirometry and Bronchial Hyperresponsiveness. *J Biomed Clin Research* 2012, 5(1):43-47.

Different studies have provided evidence for association between allergic rhinitis (AR) and lower airway pathology with consequences in terms of onset of asthma. Exact mechanisms of allergic rhinitis influence on expiratory airflow parameters are still unclear. Patients with AR often manifest nonspecific BHR without evidence for asthma. The aim of our study was to evaluate the impact of allergic inflammation on spirometric parameters in patients with AR without asthma and to assess the relationship between AR and expiratory airflow parameters. The purpose was to measure the effect of a nose disease on pulmonary function. 265 patients with persistent allergic rhinitis (PAR) were evaluated through spirometric measurements and methacholine test. 11 (4,1%) subjects had values lower than 80% for forced expiratory volume in the first second (FEV1) of predicted (mean values $72,73\% \pm 5,7$). 14 (5,3%) presented with forced vital capacity (FVC) below 80% of predicted (mean values $2,73 \pm 0,6$). 78 (31,8%) were with values < 80% of predicted for forced expiratory flow at 25% and 75% of the pulmonary volume (FEF₂₅₋₇₅) (mean values $2,6 \pm 0,92$). 5 (FEV1 < 80%), 6 (FVC < 80%), 49 (FEF₂₅₋₇₅ < 70%) subjects had positive bronchoprovocation test (BPT) with methacholine. An existing „latent” allergic lower airways inflammation in AR could be manifested through spirometry and BPT.

21. **Цветкова-Вичева В.**, Божков Б. Хронична уртикария и субклиничен хипотиреоидизъм. *Медикарт* 2012, 5:50-51.

Тиреоидните нарушения се причисляват към социално-значимите болести, едни от най-честите в ендокринната патология. Интерес представлява т.нар. субклиничен хипотиреоидизъм (СКХ). Разпространението му в общата популация се приема от 3% до 8%. Според публикувани данни на Българското дружество по ендокринология след проучване върху 2415 лица от 6 региона на България от 20 до 80 годишна възраст, СКХ има се наблюдава в 76% до 84% от изследваните. Като субклиничен хипотиреоидизъм се определя състояние, при което тиреоидните хормони в серума са в референтни граници, а нивото на тиреоид-стимулиращия хормон (ТСХ) е леко повишено. За период от 6 месеца в отделението по алергология на УМБАЛ ”Д-р Г. Странски” 28 пациенти на възраст от 21 до 58 години с хронична уртикария (17 жени и 11 мъже) и 10 здрави контролни лица (7 жени и 3 мъже) на възраст от 30 до 55 години след провеждане на ASST са изследвани за серумни нива на ТСХ и ФТ4. Резултатите показват следното разпределение: 12 (43%) от пациентите имат положителен автоложен тест, а 13 (46%)

са с повишен ТСХ. От пациентите с положителен ASST, 9 се представят с повишени нива на тиреостимулиращ хормон и 3 са нормални стойности. При 16 болни с отрицателен ASST, 4 също имат повишени стойности за ТСХ. При здравите контроли, ASST е положителен при 3 (1 мъж и 2 жени) и ТСХ се позитивира при 2 от тях. Повишените нива на ТСХ се движат между 4,5-7 mIU/ml. Референтните граници обикновено се съобразяват с възрастта и се приема, че при възрастни пациенти е допустимо да бъдат по-високи – до 6 mIU/ml. Следователно може да се направи извод, че е възможна зависимост между умерено повишени стойности на ТСХ и ХУ. Представените първоначални изследвания биха могли да намерят потвърждение при клинични наблюдения върху пациенти с прояви на хипотиреоидизъм и ефектът на субституираща хормонална терапия върху тиреоидната дисфункция и хроничната уртикария.

22. *Tsvetkova-Vicheva V., Velkova A., Ivanov P., Komsa-Penkova R. The Arg16Gly Polymorphism in the B2-adrenergic Receptor Gene is Associated with Bronchial Hyperresponsiveness and Allergic rhinitis in the Bulgarian Population. Biotechnology and Biotechnological Equipment 2013, 27(2):3700-3703. (IF 0.622)*

Bronchial Hyperresponsiveness (BHR) is a risk factor for asthma but it can be observed in allergic rhinitis (AR) and healthy subjects too. The mechanisms of genetic susceptibility to BHR are unknown. In general it is thought to be result from both genetic and environmental factors. Some studies have demonstrated that nonspecific airway hyperresponsiveness is associated with a specific β 2-adrenergic receptor (β 2-AR) genotype in asymptomatic healthy subjects. The present study was performed to determine the impact of single nucleotide polymorphism (SNP) on allergic rhinitis patients with evidence for bronchial hyperresponsiveness. One hundred allergic rhinitis patients analyzed for BHR and forty healthy controls were genotyped for polymorphism of the β 2-AR gene. Nonspecific airway hyperresponsiveness was measured using Methacholine bronchoprovocation (BPT) test. Polymerase chain reaction (PCR) was used to identify (Arg16/Gly) polymorphism at 16 codon in β 2-AR gene. It was observed that allergic rhinitis patients who are homozygous for the Gly16 allele are more responsive to methacholine than patients who carry the Arg16 allele.

23. *Цветкова В., Велкова А. Разпространение на алергичните болести сред населението от Северна България по данни от хоспитализациите в Университетска болница-Плевен за 6-годишен период (2006-2011г). Медикарт 2013, 2:8-9.*

Разпространението на алергични болести през последните няколко десетилетия драстично се увеличава. За количествено определяне на този феномен в редица държави се провеждат многоцентрови, стандартизирани и рандомизирани епидемиологични проучвания. Тяхната цел е не само изолирано предоставяне и анализ на данни за разпространение на алергичните състояния, а и генериране на хипотези, стимулиращи експериментални изследвания с патогенетична и терапевтична насоченост. Представяме изследване върху 3973 пациенти, хоспитализирани в Клиника по алергология –МУ-Плевен за 6 годишен период от 2006 до 2011 год. вкл. Цел на

проучването е да се проследи честотата на двадесет алергични болести сред общия брой хоспитализирани пациенти, да се проучи заболяемостта по време и по основни характеристики на боледувалите лица-пол, възраст, местоживее (област, град, село). В клиниката са лекувани болни предимно от област Плевен и малък брой пациенти от други 11 области в България. Анализът на хоспитализациите по нозологични единици показва най-висока честота за алергичен ринит (АР) – 15,6%, бронхиална астма (БА) – 13,4%, хронична уртикария (ХУ) – 13,5%, медикаментозна алергия (МА) – 9,7%, и остра уртикария (ОУ) – 7,3%. Пациенти, лекувани с други диагнози показват честота под 5%. Данните от проучването съвпадат с данни за разпространението на най-честите алергични болести в Европа.

24. **Цветкова-Вичева В.,** Иванов П., Терзиев Л., Гечева С., Комса-Пенкова Р.
Генетичен полиморфизъм на ангиотензин конвертиращ ензим при пациенти с алергичен ринит и придружаващи бронхиална астма, медикаментозна и хранителна алергия в българска популация. Медикарт 2013, 6:59-61.

Ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) превръща ангиотензин I в ангиотензин II. Последният предпазва кръвообращението от внезапно спадане на кръвното налягане. Хиповолемията е компонент на системните IgE медирирани реакции познати като анафилактични. Антиген-антитяло зависимите алергични реакции от бърз тип се обуславят от масивно освобождаване на фармакологично активни субстанции - хистамин, серотонин, левкотриени и др. от мастоцити и базофили. Ренин ангиотензиновата система (РАС) оказва въздействие върху активността и динамиката на хистамина при атопичните реакции. Ангиотензин-конвертиращият ензим инактивира брадикинина, субстанция Р и неврокинин А, участва в патогенезата на редица възпалителни болести и се влияе от специфичен генотип. ACE I/D е единичен нуклеотиден полиморфизъм (SNP) на АСЕ. Генът на АСЕ е разположен върху 17q23.3 хромозома; има две алелни форми: вмъкване „I” или отпадане „D” на 287 базова двойка в интрон 16. Полиморфизъм ACE I/D регулира експресията на ензима, влияе върху силата на имунологичния отговор и е от съществено значение за клиничната изява на атопичните болести. Към днешна дата поредица от изследвания са фокусирани върху връзката между ACE I/D полиморфизъм и рискът от проява на алергичен ринит (АР). Не са добре проучени обаче рисковите фактори за развитие на системна анафилаксия при други придружаващи атопични болести. **Цел** на настоящето проучване е проучване честотата на ACE I/D полиморфизъм при болни с алергичен ринит (АР) и/или придружаващи атопични болести: бронхиална астма (БА), медикаментозна алергия (МА) и хранителна алергия (ХА) в българска популация. **Материали и методи:** В изследването бяха включени 121 лица (81 пациенти и 40 здрави). Кожно-алергично тестване чрез skin prick test (SPT) беше осъществено на пациенти и контроли. Пациентите бяха разделени на 4 групи: I-ва група с АР; II-ра група с АР и БА; III-та група с АР и МА; IV-та група с АР и ХА. Девет от пациентите се представят с анамнеза за преживяна анафилактична реакция от медикаменти, а седем от храни. Пациентите и контролите бяха генотипизирани чрез алел-специфичен PCR метод. D и I алели бяха идентифицирани чрез PCR амплификация на съответните фрагменти от 16 интрон в

гена на ACE. **Резултати:** В групата на AP честотата на D/D, I/D и I/I генотип е 51.28%, 43.59% и 5.13% респективно. В контролната група кореспондиращите стойности са: 25%, 52.5% и 22.5% респективно. D/D генотип превалира при AP, а I/I генотип при здравите. Статистическият анализ установява съществено различие: $p=0.029$ и $p=0.05$. D/D генотип има по-голямо разпространение в групата на пациентите с AP и БА в сравнение с контролите, но различието няма статистическа значимост. Честотата на генотип I/I и D/D при AP с МА и AP с ХА е идентична. Здравите контроли показват най-голяма честота на I/D генотип. **Заключение:** Резултатите от нашето проучване показват, че ACE I/D полиморфизма може да бъде рисков фактор за алергичен ринит и/или придружаваща астма в българска популация. Медикаментозната или хранителна алергия като съпътстващо заболяване вероятно не корелира с генотипната изменчивост на ангиотензин конвертиращия ензим.

25. Терзиев Л., [Цветкова-Вичева В.](#), Ненова М., Дарданова Х. Тестуване и премедикация на избрани пациенти с алергии при провеждане на изследване с йодни контрастни вещества. *Български медицински журнал* 2013, 7(3):35-39.

Докладвани са 71 пациенти, подлежащи на контрастно изследване с йонни йод-съдържащи вещества, разделени в 2 групи: I включваща 51 избрани пациенти с анамнеза за медикаментозна алергия и II група от 20 пациенти без подобна анамнеза използвани като контроли. На всички пациенти е направена кожно-скарификационна проба с контрастното вещество, отчетена на 20-ата минута. Шест пациенти (11,8%) от първата група и един (5%) от контролите са дали положителни резултати. Те са изключени от изследването и са предложени алтернативни методи за изследване. На останалите е проведена премедикация между един и три дни преди изследването, включваща комбинирано приложение на кортикостероиден препарат и H1 блокер. Нито един от тези пациенти не е развил странична реакция към използваното йонно йод-съдържащо вещество. Считаме, че подробната анамнеза за налични рискови фактори за развитие на странични реакции към контрастните вещества и предварителното тестуване на пациентите с контрастното вещество ще позволят изключването на застрашените, а премедикацията със стероиди и H1 антихистаминови препарати ще намали до минимум възможното развитие на странични реакции.

26. [Цветкова-Вичева В.](#) Алергичен ринит и кашлица. *Мединфо* 2014, 3:36-40

Статията представя авторска позиция относно патогенетичната зависимост между кашличен синдром и алергичен ринит. Предлага се диагностичен алгоритъм на поведение при пациенти с кашличен синдром. Хроничната кашлица е диагностично и терапевтично предизвикателство за лекари от различни специалности. Най-честите причини астма, ринит и гастроезофагеален рефлукс (ГЕРБ) затрудняват самостоятелната комплексна оценка от един специалист. Често болестта се представя атипично. Пациенти с астма и персистиращ кашличен синдром не винаги имат бронхообструкция. В миналото понятието хронична кашлица се възприемаше като симптом на белодробна инфекция. Днес вече се приема като многофакторна изява от различни органи и системи. Кашлица предизвикана от болести на горните дихателни

пътища се категоризира като “синдром на кашлица на ГДП”. В практиката си общопрактикуващи лекари, алерголози и УНГ специалисти ежедневно се сблъскват с проблема кашлица и АР. Механизмите на тяхното взаимодействие все още не са напълно разкрити.

27. **Цветкова-Вичева В.** Алергичен ринит – диагностичен алгоритъм: съвременни клинични и молекулярно-биологични маркери. *Medical magazine* 2014, **3**:30-32.

Алергичният ринит е хронично възпалително заболяване на горните дихателни пътища с характерни симптоми при експозиция към определени алергени на сенсibiliзирани индивиди. Повишени серумни нива на IgE и положителни кожно-алергични тестове се използват като биомаркери за активност на болестта или реакция към антиалергична терапия. Назалният провокационен тест е валидиран клиничен модел за изследване патофизиологията на ринита. Биопсично изследване, назален смив или лаваж оценяват наличие на “локален алергичен ринит”. Усилията на съвременните изследователи са насочени към откриване на нови маркери за алергично възпаление с цел допълване съществуващите методи за диагноза и мониторинг на АР. В настоящата статия се обсъжда диагностичен алгоритъм за по-точно дефиниране на атопичния ринит чрез неиванзивни методи на изследване: клинични, имунологични и генетични.

III МОНОГРАФИИ

28. Божков Б., **Цветкова-Вичева В.**, Попова Д., Викентиева Е., Николов К., Митев Л., Терзиев Л., Христова М., Балева М., Николова М., Николов П., Мустаков Т., Маркова Ц. *Нова хипотеза за патогенезата на автоимунните болести и неоплазми. Под редакцията на проф. Б. Божков и проф. М. Балева, издателство “APCO”. 2013, гл. II (11):58-61; гл. II (12):62-66.*

През изминалите 15 години след второто издание на „Автоимунитет и автоимунни болести”, в областта на автоимунните болести има твърде много открития, някои от които биха могли да се определят като „революционни”. Нови хипотези приемат геномно участие във взаимодействие с множество фактори в патогенетичните механизми на автоимунните болести. В по-голямата си част съдържанието на монографията е посветено на две основни теми: 1. клинично значение на гена на CTLA-4 мутации на BRAF ген и проблеми на онкологията в тясна връзка с автоимунните тиреоидни разстройства. В. Цветкова участва със следните теми в монографията: 1. Как сигнализацията и генните транскрипционни аберации диктуват клетъчния фенотип на системния Лупус Еритематодес. 2. Лекарствено индуциран лупус. 3. Лекарствено индуциран автоимунитет.

IV НАУЧНИ ОБЗОРИ СЪС СОБСТВЕН ПРИНОС

29. Терзиев Л., **Цветкова-Вичева В.** Значение на антиоксидантите глутатион и L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid при астма и други заболявания, свързани с оксидативен стрес. *Български медицински журнал* 2013, **7**(2):17-21.

Направена е характеристика на един естествен неензимен антиоксидант, глутатион. Изчерпването на глутатиона в организма е свързано с редица заболявания, невродегенеративни, белодробни, вирусни и др. Описани са неговия синтез, разпространението му в организма и неговите функции, свързани с детоксикация на ксенобиотици, чистене на свободни радикали и модулиране на клетъчни процеси. Представени са някои от прекурсорите на цистеина (скорост-лимитиращ фактор за синтеза на глутатиона) с акцент върху L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid (OTC). Показано е приложението му в *in vitro* и *in vivo* изследвания с цел възстановяване на намалените запаси от глутатион при заболявания като интоксикация с етанол, цис-платина-предизвикани бъбречни увреждания и особено – при бронхиална астма. Авторите цитират свои резултати, получени върху експериментален модел на животинска астма, които потвърждават благоприятния ефект на OTC върху маркери на възпаление, липидна пероксидация и антиоксидантна защитна система в блите дробове.

30. Терзиев Л., [Цветкова-Вичева В.](#), *Характеристика и роля на манган порфирините при заболявания, провокирани от оксидативен стрес* Български медицински журнал 2013, 7(2): 22-26.

В обзора са разгледани манган мезопорфирините, представители на една от групите антиоксиданти. Дадени са характеристиките на някои от най-типичните представители на, състояние след лъчетерапия. Показан е и ползотворният ефект на два от препаратите (MnTE-2-PyP и MnTnHex-2-PyP) върху възпалението, липидната пероксидация тази група – MnTBAP, MnTE-2-PyP и MnTnHex-2-PyP, тяхното разпределение в организма, токсичност, полуживот и свойства. Докладвани са положителните им ефекти при различни заболявания, провокирани от оксидативен стрес, в т.ч. бронхиална астма, белодробна фиброза, невродегенеративни заболявания, инсулт, диабет, карциноми някои от основните звена на антиоксидантната защитна система в белите дробове на мишки в животински модел на астма, наблюдаван от авторите в техни експерименти.

31. Терзиев Л., [Цветкова-Вичева В.](#), *Изопростани и болести на белите дробове.* Български медицински журнал 2014, 8(1): 7-12.

В представения материал се разглеждат образуването на изопростаните, приликите и разликите между тях и простагландините. Посочени са белодробните заболявания, при които изопростаните са сигурен, специфичен и неинвазивен маркер за оксидативен стрес. Авторът подкрепя горното със собствени резултати, получени в експериментален модел на астма. Заедно с това е показано влиянието, което тези съединения имат върху различни клетъчни типове (гладкомускулни, ендотелни, възпалителни клетки) и по този начин могат да влошат клиничното протичане на същите заболявания (астма, хронична обструктивна белодробна болест, остри белодробни увреждания и др.).

В РЕЗЮМЕТА ОТ НАУЧНИ ФОРУМИ В ЧУЖБИНА, (СВЪРЗАНИ И НЕ СВЪРЗАНИ С ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЯ), ПУБЛИКУВАНИ В СЪОТВЕТНИТЕ СБОРНИЦИ С РЕЗЮМЕТА

1. **Tsvetkova V.**, Petrova P., Lukanov T., Eleazar M., Andreeva C., Konova E., Alsabach T. *Intravenous Immunoglobulin treatment of patients with antiphospholipid antibody syndrome (APS) associated with borderline hypothyroidism and myasthenia like syndrome. Third European Forum on Antiphospholipid Antibodies; Utrecht 2001 (20-21 April). Abstr. book p. 72.*

These results present a 5 year study on 37 patients with APS, borderline hypothyroidism and mild clinical expression of myasthenia gravis. They had high titers of aPL, borderline TSH concentrations. Some of them had thyroid autoantibodies, ANA and activated platelet markers. EMG studies confirmed affected muscles in 24 of the cases. We treated the patients with IVIG infusions, low doses L-thyroxin, anticoagulants and antioxidants. The titers of aPL decreased and normal thyroid function was restored with the resolution of neuromuscular symptoms. We think that the good effect of therapy is due to immunomodulating action of the IVIG, which restores membrane potential and reduces apoptosis. That is why we accept that borderline hypothyroidism and myasthenia like syndrome have common pathogenic mechanism connected with APS.

2. **Tsvetkova V.**, P. Petrova, H. Andreeva, E. Konova, Tz. Lukanov, E. Mussa. *Clinical improvements of the close association between infertility, antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism. VIII International Congress of Reproductive Immunology, Opatia, Croatia, 2001(July 2-6). American Journal of Reproductive Immunology 2001, 46(1): p.90 (IF 3,050).*

A limited number of investigations have been carried out to assess the association between obstetric complications, antithyroid antibodies (ATA) and Anticardiolipin antibodies (ACL). The aim of the study was to evaluate the incidence of ATA in pregnant women with a history of recurrent abortion, fetal death and the risk of subsequent spontaneous pregnancy loss. **Methods:** Using ELISA methods: TgAb,McAb(INOVADiag., USA); TSH (DBC, Canada); FT3, FT4 (Clin-Pro, USA); ACL (INOVA, USA) and TPO (Immunoradioassay) were measured every trimester of the pregnancy. Sonographic control of the thyroid gland was performed as well. **Results:** TSH was significantly increased in women with ATA and recurrent miscarriage whereas thyroid hormones were in normal range. Some of the pregnant women had features of hypofunction of the thyroid. In these cases low doses of L-Thyroxin were given. The euthyroid patients had only constant medical supervision. Some of the pregnant with a history of previous autoimmune thyroid disorders and fetal loss were treated with IVIG. **Conclusion:** According to the results we can propose that the risk for miscarriage is higher in the first trimester of the pregnancy in women with high levels of TSH and ATA. The association between thyroid autoimmunity, subclinical hypothyroidism, ACL and miscarriages will be discussed.

3. Genova, S., **Tsvetkova, V.**, Dardanova H., Yolcheva D., Terziev L., Yosifova T. *Effect of cetirinox on the skin reactivity in patients with chronic urticaria. World Allergy Organization Journal, 2007 (November) Abstr. book p 167.*

Background: Cetirinox (Actavis), a derivate of piperazine, belongs to the family of the second-generation antihistamines. It is a fundamental pharmacological active metabolic product of hydrazine – a first-generation antihistamine. Beside its antihistamine activity, Cetirinox possesses also other varied qualities that augment its antiallergic properties. Suppression of erythema and papula is traditional pharmacodynamical mechanism used to determinate activity of H1 receptor antagonists. The purpose of that survey is to get in touch with suppressive effect of Cetirinox on erythema and papula caused by histamine in patients with Chronic Urticaria. The aims that we put were to survey suppressive effect according to time, clinical condition of patients, sex and age. **Methods:** The study involved twenty patients with Chronic Urticaria, 18-63 years of age. Histamine sensitivity of all patients was given by prick test with 10mg/ml histamine 20th minutes before treatment with 10 mg Cetirinox. After that the same sensibility was determined on 30th minutes, 1st, 3rd, 6th, 9th, 12th and 24th hour. **Results:** The suppressive effect of Cetirinox set in 30th minutes and is highest marked in 3rd hour on the erythema and in 9th hour on the papula. The difference were statistic important compared to basic size of papula and erythema. Depression of erythema was equal like papula in various hours. Depressive effect was marked clearly in 24th hour. We determined that histamine papula and erythema were similar at patients independently age, sex, clinic condition. The clinic effect correlates to the excellent suppressive functions. **Conclusion:** Cetirinox is a medicine with excellent quality on the skin reactivity.

4. [Tsvetkova V.](#) Genova, S. Atopy in patients with allergic rhinitis as risk factor for bronchial asthma; XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2008, 1746.

Resume: Nowadays Bronchial Asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) are common clinical conditions with erasing evidence of shared epidemiological and patho-physiological backgrounds. The clinical association of rhinitis and asthma has been recognized long enough to be defined as "one airway, one disease". Epidemiologic studies have proved that asthma and rhinitis often coexist. Many studies and observations on concomitant AR in adult patients with asthma are published, but less for the presence of asthma in allergic rhinitis patients are done. Allergic rhinitis is associated with bronchial hyperresponsiveness (BHR), even in the absence of asthma symptoms. Bronchial hyperreactivity, a component of asthma, has often been reported to be present in patients with AR. Bronchial hyperreactivity in AR might represent a prognostic factor for further progress to asthma. Moreover, these bronchial impairments depend on the specific allergen sensitisation. The aims of our study were: to define the presence of atopy in patients with intermittent or persistent allergic rhinitis as a risk factor of further development of bronchial asthma, and to measure airway responsiveness in these patients. Material and Methods: 68 patients with AR (45 females and 23 males) 16-50 years in age were enrolled. Skin prick tests with different indoor and outdoor allergens were performed. All of them underwent Methacholine challenge test. Results: Most of the patients with AR (51) were polysensitized (up to 75 % mainly with indoor allergens). The other 17 were considered nonatopic subjects (25 %): RR=3 (atopy/nonatopy). BHR was established in 20 (29,4 %) of the patients with AR and 18 (26,4%) of them were atopic: p value-0,74.

Conclusions: BHR and atopy coexist in a substantial proportion of patients and atopy is a prevalence condition in BHR positive patients with allergic rhinitis. Therefore they share the risk for developing Bronchial asthma.

5. Genova, S., [Tsvetkova V.](#) Guenova E. Autologous serum skin test in patients with allergic problems of upper ways. XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2008, 1741.

Autoimmune mechanisms in pathogenesis of allergic diseases of upper airways are commonly debated although existing data are not a lot. The aim of this study is to determine the presence of functional antibodies against high affinity IgE receptor FcεRI or IgE receptors in patients with allergic rhinitis (AR). Materials and methods: Thirty four patients with AR /22 females and 12 males - 18 to 73 years aged/ were enrolled. Sixteen of them were with atopic AR and eighteen with nonatopic AR. Twenty one patients with Chronic idiopathic urticaria (CIU) (17 females and 4 males - 18 to 70 years aged) served as controls. The following criteria for including were applied: 1. Well preserved skin reactivity. 2. Antihistamines and steroids were withdrawn at least 14 days prior to skin tests. All patients underwent skin test with autologous serum for assessment of receptor FcεRI or IgE antibodies availability. Positive result was considered when autologous serum induced wheal and flare diameter was more than 3 mm in comparison with negative saline solution made control. Wheal and flare responses were measured at 20 min. Alternative analysis was used as statistical method. Results: Positive autologous serum skin test (ASST+) showed 15/34 patients with AR (44, 12%) and 9/21 with CIU (42, 86%). The difference is statistically unreliable: ($p > 0, 05$). Positive autologous serum skin test was established in 8/16 patients with atopic AR (50,00%) and in 7/18 patients with nonatopic AR (38,89%), ($p > 0,05$). Comparing results of patients with atopic, nonatopic AR and these with CIU we did not perceive statistically reliable difference / $p > 0, 05$ / and / $p > 0, 05$ / respectively. Conclusion: ASST results in patients with allergic –problems of upper airways are similar to these with CIU. ASST+ patients are equally presented in spite of presence of atopy.

6. Genova, S., [Tsvetkova, V.](#) Yosifova T. Effect of levocetirizine on skin reactivity to autologous serum in patients with chronic idiopathic urticaria. XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2008, 943.

Background: Many patients with chronic idiopathic urticaria (CIU) show positive autologous serum skin test (ASST+). This reactivity is due to the presence of auto-antibodies to the IgE or against the α-chain of the high-affinity receptor for IgE /FcεRI α/. This determines the autoimmune character of this type of urticaria. **Objectives:** To examine the effect of levocetirizine on the wheal and flare size, caused by autologous serum, in patients with CIU and ASST+. **Methods:** 17 patients with an exacerbated CIU and ASST+ were included in the study. Subjects were washed out of their previous medications for 14 days. All subjects gave their informed consent. 12/17 patients took 1 tablet of Xyzal (levocetirizine 5mg), once daily, for a period of 30 days. The remaining 5 patients took placebo during this period. Control ASST was performed in all patients on days 0 (baseline), 10 and 30. The mean size (mm) of the wheal and flare reactions as well as itch (on a 6-score visual scale)

were recorded. Analysis was performed using T-Test statistics. **Results:** Wheal and flare reactions in patients taking levocetirizine decreased versus baseline both on day 10 and 30. The inhibition was statistically significant for flare ($p=0.0322$) but not for wheal ($p=0.0972$) on day 10, however, the flare and wheal reactions were significantly inhibited on day 30 ($p=0.0001$ for both). There were no changes in the size of the wheals and flares in patients taking placebo at any time point. While there was no significant difference in the wheal and flare reactions between the 2 groups on day 10, these reactions were significantly inhibited by levocetirizine vs. placebo on day 30 ($p=0.0001$ for both). Subjects on levocetirizine reported significant decrease of their itch vs. baseline already at day 10 ($p=0.0001$) and day 30 ($p=0.0001$). Subjects on placebo reported a weak and non-significant decrease of itch at any time point. The difference between the 2 groups was statistically significant at day 10 ($p=0.0001$) and at day 30 ($p=0.0001$). **Conclusions:** Levocetirizine can significantly inhibit the skin reactions to autologous serum in ASST+ CIU patients. This might be due to potential immuno-modulating effects, which are in addition to the classic H1-blocking and anti-inflammatory effects.

7. Kutsarov Asen, **Tzvetkova Vanya**, Koleva, Rumjana, Todorova Albena, Gecheva, Svetla, Aleksovska, Tanja. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis -The Role of Aspergillus and Dematiaceous Family Fungi in Pathogenesis. Acta Clinica Croatica 2009, 48 (1) p 100 (IF 1, 19).*

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a widespread disease. Some authors have recognized the leading role of Aspergillus and Dematiaceous family fungi in its pathogenesis. Eosinophils have a key role in the immune reaction. The aim of this study was to determine the role of Aspergillus and Dematiaceous family fungi in pathogenesis of CRS with nasal polyposis. 34 patients were studied (20 females and 14 males; 40-65 year old) with CRS and nasal polyposis and 20 healthy control patients (12 females and 8 males; 40-65 year old) during a 4-month period. Nasal discharge for cytological analysis was taken from all the patients and the controls. Skin prick tests and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for specific serum IgG to fungal allergens (Aspergillus alternaria, Fusarium, Rhizopus, Penicillium and Mucor) were performed. Cytological findings of nasal smear showed presence of fungal elements (hyphae) in 8 controls (80%) and lack of eosinophils in all control subjects, while fungal elements were found in 24 (70,58%) patients and eosinophils in 27 (79,4%) patients. Skin prick tests were positive to one or several fungal types in 4 (11,8%) of the patients with polyposis and none of the control group. Both the patients and the control group had elevated specific serum fungal IgG (sIgG). The serum level of IgG in the control group was 2,5-40 mcg/ml while in the patient's group it was significantly higher serum level of fungal IgG (>40 mcg/ml) – in 28 (82,4%) patients respectively ($p<0,05$). We suggest that Aspergillus spp. and Dematiaceous family fungi might play an important role in the development and maintenance of inflammation process in CRS with NP.