

Том 9, кн. 3

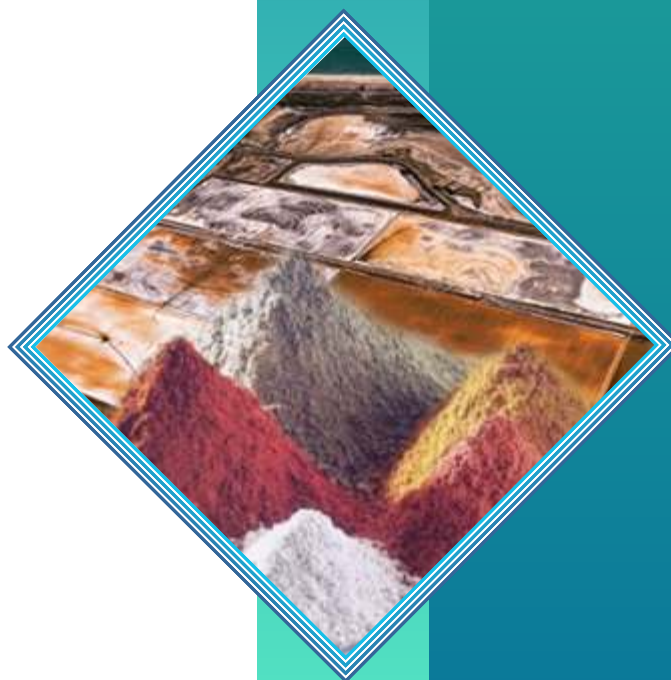
ISSN 1313-860X

Vol. IX, №3

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

2017

BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Издание на
Националния център по
обществено здраве и анализи



Published by
the National Center of
Public Health and Analyses

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА НАЦИОНАЛНИЯ ЦЕНТЪР ПО
ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

ЦЕЛ И ОБХВАТ

"Българско списание за обществено здраве" е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика и практика, здравния мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, здраве на населението (жените, децата), промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, трудова медицина, храни и хранене, кризисни ситуации и обществено здраве, психично здраве. Списанието дава форум за дискусия по актуални проблеми на общественото здраве в България, Европа, САЩ и др. страни. В специални приложения се публикуват материали, посветени на актуални теми, проучвания, резюмета и доклади от международни и национални научни форуми и кръгли маси. Списанието има за цел да популяризира и насърчава изследвания, добри практики, политики, управление и образование в областта на общественото здраве. Излиза в 4 книжки годишно на български и английски език, публикувани на интернет страницата на Националния център по общественото здраве анализи (<http://ncpha.government.bg>)

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор – Проф. д-р Петко Салчев, дм (НЦОЗА)
Зам. гл. Редактор – Проф. д-р Пламен Димитров, дм (НЦОЗА)
Отговорен секретар – Татяна Каранешева (НЦОЗА)
Редактор на английски език – Калина Сиракова (НЦОЗА)
Стилова редакция и корекция – Татяна Каранешева (НЦОЗА)
Графичен дизайн и предпечат – Боряна Мекушина (НЦОЗА)
WEB администратор – Гл. ас. Рени Петкова, дм (НЦОЗА)

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Доц. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)
Проф. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)
Проф. д-р Стефка Петрова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Веска Камбурова, дм (НЦОЗА)
Доц. Красимира Дикова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Живка Халкова, дм (НЦОЗА)
Доц. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)
Доц. Михаела Иванова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Антоанета Манолова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Лиляна Чипилска, дм (НЦОЗА)
Проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн (НЦЗПБ)
Проф. д-р Валерия Хаджидекова, дмн (НЦППЗ)
Доц. д-р Лидия Георгиева, дм (МУ, София)
Доц. д-р Невяна Фесчиева, дм (МУ, Варна)
Проф. д-р Силвия Александрова-Янкуловска, дмн (МУ, Плевен)

МЕЖДУНАРОДЕН КОНСУЛТАТИВЕН СЪВЕТ

Доц. д-р Херман Дитер (Германия)
Проф. Дюла Дура, дм (Унгария)
Проф. Игор Глазунов (Русия)
Проф. д-р Вилиус Грабаускас (Литва)
Проф. Андреас Хензел (Германия)
Проф. Йованка Караджинска-Бислимовска (Македония)
Проф. д-р Уилфрид Кармаус (САЩ)
Проф. д-р Вилле Летинен, дм (Финландия)
Агнета Ингве, дм (Швеция)
Проф. д-р Мартин Макки (Обединено Кралство)
Д-р Жоао Бреда (Португалия)
Проф. Арнстейн Миклетун (Норвегия)

АДРЕС НА РЕДАКЦИЯТА:

Проф. д-р Петко Салчев, дм - Главен редактор
"Българско списание за обществено здраве"
Национален център по обществено здраве и анализи
Бул. "Акад. Иван Гешов" 15, София 1431, България
e-mail: t.karanesheva@ncpha.government.bg

ISSN 1313-860X

BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH
OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL CENTER
OF PUBLIC HEALTH PROTECTION AND ANALISES

AIMS AND SCOPE

The Bulgarian Journal of Public Health is a multidisciplinary journal in the field of health policy and practice, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population/women's/children's health, health promotion and disease prevention, environmental and occupational health, food and nutrition, public health and disasters, mental health. The Journal provides a forum for discussion of current public health problems with a focus on Bulgaria, Europe, USA and other countries. It publishes supplements on topics of particular interest, including studies, abstracts and reports from international and national scientific events and roundtables. The aim of the Bulgarian Journal of Public Health is to promote studies, good practices, policy, management and education in relevance to public health. The Bulgarian Journal of Public Health is published twice in Bulgarian and English and will be available free on the Website of National Center of Public Health and Analyses, (<http://ncpha.government.bg>).

EDITORIAL BOARD AND STAFF

Editor-in-Chief: Prof. Petko Salchev, MD, PhD
Deputy Editor: Prof. Plamen Dimitrov, MD, PhD,
Secretary-in-Charge: Tatiana Karanesheva
Editor in English: Kalina Sirakova
Style editing and correction: Tatiana Karanesheva
Graphic Design and Prepress: Boryana Mekushina
WEB administrator: Reni Petkova, PhD

EDITORIAL BOARD

Assoc.Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Stefka Petrova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Veska Kamburova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Krasimira Dikova, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Natashka Danova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Zhivka Halkova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Tsveta Georgieva, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Mihaela Ivanova, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Antoaneta Manolova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Lilyana Chipilska, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Todor Kantardzhiev, MD, Dsc (NCPHA)
Prof. Valeria Hadzhidekova, MD, Dsc (NCPHA)
Assoc.Prof. Neviana Feschieva, MD, PhD (MU, Varna)
Prof. Silvia Alexandrova-Jankulovska, MD, Dsc (MU, Pleven)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

PD Dr. Hermann H. Dieter (Germany)
Prof. Gyula Dura, Dr. Biol. Med. PhD (Hungary)
Prof. Igor Glazunov (Russia)
Prof. Dr. Vilius Grabauskas (Lithuania)
Prof. Andreas Hensel (Germany)
Prof. Jovanka Karadzinska-Bislimovska (Macedonia)
Prof. Wilfried Karmaus, MD, MPH (USA)
Prof. Ville Lehtinen, MD, PhD (Finland)
Agneta Yngve, PhD (Sweden)
Prof. Martin McKee, PhD (United Kingdom)
Joao Breda, MD (Portugal)
Prof. Arnstein Mykletun, PhD (Norway)

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

Prof. Petko Salchev, MD, PhD - Editor-in-Chief
Bulgarian Journal of Public Health
National Center of Public Health and analyses
15 Acad.Ivan Geshov Blvd, 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: t.karanesheva@ncpha.government.bg

ISSN 1313-860X

ОКОЛНА СРЕДА И ЗДРАВЕ

- МИКРОБИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ЧЕРНОМОРСКА ЛИМАННА КАЛ, ВЛАГАНА В КОЗМЕТИЧНИ ПРОДУКТИ **3**

В. Георгиева, С. Тепавичарова

- СЪДЪРЖАНИЕ НА ЖИВАК В БЪЛГАРСКИ КОЗМЕТИЧНИ ПРОДУКТИ **10**

Д. Станкова, Г. Паунова, Л. Мечкуева, Р. Георгиева

ТРУДОВА МЕДИЦИНА

- МИКОТОКСИНИТЕ КАТО ЗДРАВНИ РИСКОВЕ НА РАБОТНАТА СРЕДА **16**

Т. Врабчева

ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА

- ПРАВЕН АНАЛИЗ НА БЪЛГАРСКОТО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО В ОБЛАСТТА НА РЕГУЛАЦИЯТА НА ДЕЙНОСТТА НА АПТЕКИТЕ ЗА ПЕРИОДА 1903-2016 **27**

Х. Бургазлиев, Е. Григоров, З. Димитрова, Л. Бургазлиева

ПСИХИЧНО ЗДРАВЕ

- НЕБЛАГОПРИЯТНИ ПРЕЖИВЯВАНИЯ В ДЕТСТВОТО И ТЮТЮНОПУШЕНЕ ПРИ СТУДЕНТИ ОТ БЪЛГАРИЯ- РЕЗУЛТАТИ ОТ ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ **39**

Р. Диногова - Ходжаджикова, В. Станчева-Попкостадинова

ENVIRONMENT AND HEALTH

- MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BLACK SEA LIMAN HEALING MUD USED IN COSMETIC PRODUCTS

V. Georgieva, S. Tepavicharova

- MERCURY CONTENT IN BULGARIAN COSMETIC PRODUCTS

D. Stankova, G. Paunova, L. Mechkueva, R. Georgieva

OCCUPATIONAL HEALTH

- MYCOTOXICS AS HEALTH HAZARDS IN WORK ENVIRONMENT

T. Vrabcheva

HEALTH POLICY AND PRACTICE

- LEGAL ANALYSIS OF THE BULGARIAN LEGISLATION IN THE FIELD OF REGULATION OF PHARMACY PRACTICE FOR THE PERIOD 1903-2016

H. Burgazliev, E. Grigorov, Z. Dimitrova, L. Burgazlieva

MENTAL HEALTH

- ADVERSE CHILDHOOD EXPERIENCES AND TOBACCO USE AMONG BULGARIAN UNIVERSITY STUDENTS – RESULTS FROM PILOT STUDY

R. Dinolova-Hhodzhadzhikova, V. Stancheva-Popkostadinova

НОВИ ЗДРАВНИ ТЕХНОЛОГИИ

ПРИЛАГАНЕ НА ЛИГАТУРА НА ВЕНА
ПОРТЕ ПРИ ПЪРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБИЛНИ
КОЛОРЕКТАЛНИ ЧЕРНОДРОБНИ
МЕТАСТАЗИ

*И. Василевски, И. Такоров, В. Михайлов,
Ц. Луканова, Н. Владов*

48**NEW HEALTH TECHNOLOGIES**

APPLICATION OF A PORTAL VEIN
LIGATURE FOR
PRIMARILY UNRESECTABLE COLORECTAL
LIVER METASTASES

*I. Vasilevski, I. Takorov, V. Mihailov, Z. Lukanova,
N. Vladov*

НОВИ КНИГИ**48****NEW BOOKS**

МИКРОБИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ЧЕРНОМОРСКА ЛИМАННА КАЛ, ВЛАГАНА В КОЗМЕТИЧНИ ПРОДУКТИ

Весела Георгиева¹, Стефка Тепавичарова²

¹ Национален център за обществено здраве и анализи

² Институт по обща и неорганична химия към БАН

РЕЗЮМЕ

Козметиката, съдържаща естествени съставки от природата, които имат положителен ефект върху кожата, е много актуална и търсена от потребителите. Целта на настоящото проучване е да се установят микробиалните качества на черноморска кал, влагана при производството на козметични продукти. Изследвани са микробиологичните характеристики на натурални, топлинно и консервиращо третиранни образци от черноморска лиманна кал от региона на Бургаския залив през периода 2014-2017 г. Определени са общият брой микроорганизми (ОБМ) и специфичните микроорганизми в тях, съгласно нормите в ISO 17516:2015, като са прилагани верифицирани ISO методи.

Установено е, че лиманната черноморска кал има собствена микрофлора и не съдържа нормираните за козметични продукти специфични микроорганизми. Тя не съдържа плесени и дрожди, а само бактерии в диапазона 10^5 CFU/g, които слабо се влияят от термичното ѝ третиране и третирането ѝ с изследваните консерванти. Това я прави възможна природна субстанция за козметични продукти. Доказано е, че при повърхностния и дълбочинен метод за определяне на ОБМ в проби от кал или продукти с включена кал, се получават резултати от различен порядък, като при повърхностната техника резултатите са с един порядък по-високи.

Проведените изследвания показват, че включването на лиманната кал в козметични продукти е напълно безопасно. С цел пълноценното използване на лечебните и козметичните ѝ свойства е целесъобразно за козметичните продукти на тази основа да се изготвят и утвърдят национални специфични норми по отношение на съдържащите се в тях микроорганизми.

Ключови думи: черноморска лиманна кал, общ брой микроорганизми, специфични микроорганизми.

MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BLACK SEA LIMAN HEALING MUD USED IN COSMETIC PRODUCTS

Vesela Georgieva¹, Stefka Tepavicharova²

¹ National Center of Public Health and Analyses

² Institute of General and Inorganic Chemistry,
Bulgarian Academy of Sciences,

SUMMARY

The cosmetic containing natural ingredients of nature that have a positive effect on the skin are very popular and sought after by consumers. The purpose of this study is to identify the microbial qualities of Black Sea mud used in the production of cosmetic products. The microbiological characteristics of natural, heat and preserved specimens of Black Sea mud from the Bourgas Bay region during the period 2014-2017 were investigated. The total count of microorganisms (TCMs) and specific microorganisms in them, according to ISO 17516: 2015, have been determined, using verified ISO methods.

It was found that the Black Sea mud has its own microflora and does not contain the specific microorganisms normed for cosmetic products. It does not contain molds and yeasts, but only bacteria in the range of 10^5 CFU / g, which are slightly affected by its thermal treatment and its treatment with the test preservatives. This makes it a suitable natural substance for cosmetic products. It has been proven that in the surface and depth method of determining TCMs in mud samples or products containing mud results of different order are obtained, and in the surface technique the results received are with an order of magnitude higher.

The research has shown that the addition of mud in cosmetic products is completely safe. In order to make full use of its curative and cosmetic properties, it is appropriate for cosmetic products on this basis to draw up and legitimate national specific rates with regard to microorganisms contained therein.

Key words: Black Sea liman healing mud, Total count of microorganisms, Specific microorganisms.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Бургаското и Поморийското солено езеро са известни с лечебните си луга и кал от векове насам. Лиманната кал се образува на дъното на солените езера, в резултат на нанаси и протичащи жизнени и гниещи процеси на богатата микрофауна и микрофлора в тях, които допринасят за формирането на химичния състав и полезните свойства на калта.

Използването на калта в калолечението се базира на санитарно - микробиологичните показатели и норми на Наредба № 14/03.02.1995г. за курортните ресурси (1). Съгласно нея, за да бъде калта използвана за лечебни цели, микробното число не трябва да надвишава 500 000 CFU/g; коли-титърът трябва да е повече от 10g за неорганичната сулфидна и торфена кал и повече от 1 g за изворна кал (това означава, че коли-бактерии не трябва да се изолират съответно в 10g и в 1g); перфрингенс-титър трябва да е повече от 0,1 g за всички групи, т.е. в 0,1 g да не присъства *Clostridium perfringens*.

За приложението на калта в козметични продукти няма разработени национални специфични норми по отношение на микроорганизмите. Козметичните продукти, съдържащи тази особено ценна природна съставка, трябва да отговарят на общите изисквания за козметичен продукт съгласно Регламент 1223/2009 (2) и ISO 17516:2015 (3), които са разработени за продукти, създадени на база синтетични суровини. Дискутируем е показателят „Общ брой аеробни мезофилни микроорганизми (бактерии, дрожди и плесени)“, който за козметични продукти трябва да бъде до 10^3 CFU за g/ml (с изключение на продуктите за деца до тригодишна възраст, за продуктите около очите или върху лигавиците, където е до 10^2 CFU за g/ml).

Актуален е въпросът трябва ли към този вид козметика да се прилагат действащите норми за общ брой микроорганизми и не трябва ли да се изготвят и утвърдят национални специфични норми по отношение количеството на микроорганизмите, тъй като точно тази собствена (автохтонна) микробиална флора има водеща роля при формиране лечебните качества на калта и съответно на продуктите, съдържащи този компонент. За нас представлява интерес съхраняването на ценните биологично активни вещества на лиманната кал при безопасното ѝ включване в козметични продукти, така че да не се нарушава действащото засега законодателство.

2. ЦЕЛ

Основна цел на настоящото проучване е да изследва общият брой микроорганизми и специфичните микроорганизми, посочени в ISO 17516:2015, в серия образци от черноморска лиманна кал от региона на Бургаския залив, както и поведението им при определено топлинно и консервиращо третиране на калта. Изследването е проведено в периода 2014-2017 г., като са изследвани 22 образци.

1. INTRODUCTION

Bourgas and Pomorie Salt Lakes have been known with their healing lye and mud for centuries. The liman healing mud is formed at the bottom of the salt lakes as a result of the deposits and ongoing vital and rotting processes of the rich microfauna and the microflora, which contribute to the formation of the chemical composition and the beneficial properties of the mud.

The use of mud - soft, sticky matter, in mud therapy is based on the sanitary-microbiological indicators and norms of Ordinance № 14/03.02.1995 on the resort resources [1]. According to it, in order the mud to be used for medicinal purposes, the microbial count should not exceed 500 000 CFU / g; the colititer must be more than 10 g for inorganic sulphide and peat mud and more than 1 g for the spring mud (this is mean, that colibacteria should not be isolated in 10 g and 1 g respectively); Perfringens titre should be greater than 0.1 g for all groups, ie. not to contain *Clostridium perfringens* in 0.1 g.

For mud application in cosmetic products, national specific norms for microorganisms no have been developed. Cosmetic products containing this particularly valuable natural ingredient must meet the general requirements for a cosmetic product according to Regulation 1223/2009 [2] and ISO 17516: 2015 [3] which have been developed for products based on synthetic materials. The parameter „Total count of aerobic mesophilic microorganisms“ (bacteria, yeasts and molds) is discussed, which for cosmetic products should be up to 10^3 CFU per g/ml (excluding products for children up to three years old, for products around the eyes or on mucous membranes, where it is up to 10^2 CFU per g/ml).

The important question that remains is how we should apply to this kind of cosmetics the current rules for a total count of microorganisms and whether national rates on quantities of microorganisms should be drawn up and validated, as only this own (autochthonous) microbial flora has a leading role in forming the healing properties of the mud and, respectively, the products containing this component. It is of great interest to us the preservation of the valuable biologically active substances of healing liman mud when it is safely included in cosmetic products, so that it does not violate the current legislation.

2. AIM

The main purpose of the present study is to investigate the total count of microorganisms and the specific microorganisms referred to in ISO 17516: 2015, in a series of Black Sea mud samples from the Burgas Bay region, as well as their nature in certain thermal and preservative treatment of the mud. The survey was conducted in 2014-2017, with 22 samples being studied.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Материали: анализирани са серии от натурална, нетретирана кал от региона на Бургаския залив; термично обработена кал; кал, обработена с консерванти.

Начин на третиране на образците: Изследвани са 3 групи образци. Първата група включва необработена природна кал, поставена в затворени опаковки веднага след изваждането ѝ от водния басейн и пречистването ѝ от по-едри механични примеси. Втората група включва термично обработена кал. Третата група включва кал, третирана с 4 различни консерванта (Феноксietанол и негова смес с Етилхексилглицерин; Натриев бензоат и негова смес с Бензил алкохол и Калиев сорбат), в разрешени за козметиката количества (1-3%).

Методи: Прилагани са верифицирани методи, описани в ISO стандарти (4-10). С цел получаване на по-точни и обективни резултати, общият брой на аеробните мезофилни микроорганизми е изследван по два начина – чрез дълбочинно посяване на 1 ml от основното разреждане и заливане с разтопена и охладена агарова среда, както и чрез повърхностно посяване на 0,2 ml от основното разреждане върху твърда хранителна среда. Тези два вида техники са описани в ISO 21149: 2006 (7). Посявките се култивират на 37° C за 24 часа. До този подход се достигна, тъй като при дълбочинното посяване трудно се отчита броят на микроорганизмите, поради факта, че фините частички на калта наподобяват бактериални колонии. При повърхностното посяване това затруднение се елиминира. Поради присъщата променливост на метода за изброяване на колонии в петри, при тълкуване на резултатите съгласно USP, глава 61 или EP, глава 2.6.12 се приема, че резултатът е извън граничните стойности, ако:

- > 200 CFU/g или ml – при продукти, предназначени за употреба от деца под тригодишна възраст, в областта около очите или върху лигавиците;
- > 2 000 CFU/g или ml – при други продукти (3).

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Лиманната кал е утаечен продукт с вариращ неорганичен, органичен и биологичен състав, с тъмносив до черен цвят и характерен мирис на сероводород от множество гниеши микроорганизми. Неорганичните ѝ съставки включват силикати, пясъци, гипс, железни и алуминиеви съединения, различни хидроксили и соли, характерни за лугата над нея, с която са в равновесие. Органичният ѝ състав се формира в резултат на гниещите процеси на едноклетъчни организми, водорасли, риби, раци, миди. Калта съдържа собствена специфична сапрофитна микрофлора и микрофауна, жизнената дейност на които, допринася за специфичния ѝ физико-химичен състав и лечебните ѝ свойства. Тези ѝ свойства са известни от векове и е доказано благоприятното ѝ въздействие върху човешкия организъм при локално повърхностно третиране (11).

3. MATERIALS AND METHODS

Materials: analyzed are series of natural, untreated mud from the region of Burgas Bay; heat-treated mud; mud treated with preservatives.

Method of samples treatment: Three sets of samples were studied. The first group includes untreated natural mud put in closed packages as soon as it is removed from the water basin and its purification from larger mechanical impurities. The second group includes heat-treated mud. The third group includes mud treated with 4 different preservatives (Phenoxyethanol and its mixture with Ethylhexylglycerin, Sodium benzoate and its mixture with Benzyl Alcohol and Potassium Sorbate), in quantities permitted for cosmetics (1-3%).

Methods: Verified methods as described in ISO standards [4 to 10] are applied. For the purpose of obtaining more accurate and objective results, the total count of aerobic mesophilic microorganisms has been investigated in two ways: by deep-seeding of 1 ml of the basic dilution and pouring with the molten and cooled agar medium, and by surface plating of 0.2 ml of the primary dilution on a solid culture medium. These two types of techniques are described in ISO 21149: 2006 [7]. Plates were cultured at 37° C for 24 hours. This approach has been selected because the number of microorganisms is difficult to read at deep-seeding method due to the fact that the fine particles of the mud resemble bacterial colonies. In the surface technique, this difficulty is eliminated.

Due to inherent variability of the plate count method, according to USP Chapter 61 or EP Chapter 2.6.12, interpretation of results, results considered out of limit if:

- > 200 CFU/g or ml - for products intended for use by children under the age of three, in the area around the eyes or on the mucous membranes;
- > 2 000 CFU/g or ml – for other products [3].

4. RESULTS AND DISCUSSION

The liman healing mud is a sediment product with varying inorganic, organic and biological composition, with dark gray to black color and a characteristic smell of hydrogen sulphide from the plurality of rotting microorganisms. Its inorganic ingredients include silicates, sands, gypsum, iron and aluminum compounds, various hydroxides and salts, typically of the lye over it with which they are in equilibrium. Its organic composition is formed as a result of the rotting processes of unicellular organisms, algae, fish, crayfish, mussels. The mud contains its own specific saprophytic microflora and microfauna, the vital activity of which contributes to its specific physico-chemical composition and its healing properties. These properties have been known for centuries and its beneficial effects on the human organism have been proven in local surface treatment [11].

Интерес представлява определянето на количествата микроорганизми в лиманната кал. В настоящия материал разглеждаме по-подробно *общия брой микроорганизми* в анализирани проби. Важен резултат, получен от нас, е отсъствието на плесени и дрожди в изследваните образци - в нито една проба не бяха изолирани плесени и дрожди, а само бактерии.

Нашите изследвания включват природна нетретирана кал, кал обработена с четири различни консерванти и термично обработена кал. Проследено е поведението на бактериите в аеробна и в изолирана от въздух среда. Приложени са и съпоставени резултатите от 2 метода на микробиологично изследване - с повърхностно посяване и с дълбочинно посяване. При повърхностното посяване при някои проби се установяват по-високи резултати с един порядък. Логичното обяснение е, че при тази техника условията на култивиране са изцяло аеробни и са оптимални за аеробните микроорганизми, докато при дълбочинното посяване и заливане с не много висок слой агарова среда се създават условия, подходящи за развитие на факултативните анаеробни бактерии. Резултатите, получени от анализите на необработена и третирана кал, са показани в Таблица 1.

Таблица 1. Общ брой аеробни мезофилни микроорганизми (ОБМ, CFU/g) (бактерии, плесени и дрожди) в проби от нетретирана и третирана лиманна кал

ПРОБА	Начален ОБМ в пробата (CFU / g)	ОБМ след 1 година / месец (CFU / g)
Кал 1		
Кал 1 - Прясна необработена кал (2014г.)	$5,0 \cdot 10^5$	$3,2 \cdot 10^5$ (2015г.)
Кал 1+ Феноксие-танол (2014г.)	$2,7 \cdot 10^5$	$7,0 \cdot 10^4$ (2015г.)
Кал 2		
Кал 2 - Прясна необработена кал (2015г.)	$5,0 \cdot 10^5$	
Кал 2 + Феноксие-танол (2015г.)	$2,9 \cdot 10^5$	$4.2 \cdot 10^5$ (1-ви месец) $1.4 \cdot 10^6$ (2-ри месец) $2.5 \cdot 10^5$ (3-ти месец).
Кал 2 + Натриев бензоат (2015г.)	$4,2 \cdot 10^5$	
Кал 2 + смес от Бензил алкохол, Калиев сорбат и Натриев бензоат (2015г.)	$5,4 \cdot 10^5$	

Determining the amount of microorganisms in liman healing mud is of interest. In this paper we examine in more detail *the total count of microorganisms* in the analyzed samples. An important result obtained by us is the absence of molds and yeasts in the samples tested - no mold and yeast were isolated in any sample, but only bacteria.

Our studies include natural untreated mud, mud treated with 4 different preservatives and heat treated mud. The behavior of the bacteria is monitored in aerobic and in anaerobic environments. The results of two methods of microbiological examination - with surface seeding and deep-seeding, are compared. In some samples, results with one order higher than normal ones were observed at the surface technique. The logical explanation is that in this technique, the culture conditions are completely aerobic and are optimal for aerobic microorganisms, while the depth seeding and covering with not very high layer agar medium create conditions suitable for the growth of facultative anaerobic bacteria. The results obtained from untreated and treated mud analyzes are shown in Table 1.

Table 1. Total count of aerobic mesophilic microorganisms (TCMs, CFU / g) (bacteria, molds and yeasts) in samples of untreated and liman treated mud

SAMPLE	Initial TCMs in the sample (CFU / g)	TCMs in the sample after 1 year / month (CFU / g)
Mud 1		
Mud 1 - Fresh untreated mud (2014)	$5,0 \cdot 10^5$	$3,2 \cdot 10^5$ (2015г.)
Mud 1 + Phenoxyethanol (2014)	$2,7 \cdot 10^5$	$7,0 \cdot 10^4$ (2015г.)
Mud 2		
Mud 2 - Fresh untreated mud (2015)	$5,0 \cdot 10^5$	
Mud 2 + Phenoxyethanol (2015)	$2,9 \cdot 10^5$	$4.2 \cdot 10^5$ (1 st month) $1.4 \cdot 10^6$ (2 nd month) $2.5 \cdot 10^5$ (3 th month)
Mud 2 + Sodium benzoate (2015)	$4,2 \cdot 10^5$	
Mud 2 + mixture of Benzyl alcohol, Potassium sorbate and Sodium benzoate (2015)	$5,4 \cdot 10^5$	

Кал 3*		
Кал 3* + Феноксиетанол (2015г.)	6,0 . 10 ⁵	
Кал 3* + Феноксиетанол (3 пъти повече) (2015г.)	9,9 . 10 ⁵	
Кал 3* + смес от Феноксиетанол и Етилхексилглицерин (2015г.)	5,3 . 10 ⁵	
Кал 3* + смес от Феноксиетанол и Етилхексилглицерин (3 пъти повече) (2015г.)	4,6 . 10 ⁵	
Кал 3* + Феноксиетанол (2015г.) + температура (55-600C)	3,8 . 10 ⁵	
Кал 4*		
+ Феноксиетанол (2016 г.)	1,2 . 10 ⁵	

* Забелжка: На прясна необработена Кал 3 и Кал 4 не е определен ОБМ.

При прясната необработена кал установените количества микроорганизми са от порядъка 10⁵ CFU/g. Добавяните 4 различни консерванти (Феноксиетанол и негова смес с Етилхексилглицерин; Натриев бензоат и негова смес с Бензил алкохол и Калиев сорбат), в разрешени за козметиката количества (1-3%), не повлияват броя на микроорганизмите в калта и тя поддържа едни високи количества бактерии (10⁵ CFU/g). Проследяване количествата на бактериите в период от 3 месеца, например на кал, обработена с феноксиетанол, показва, че бактериалната популация поддържа едни относителни постоянни нива във времето - първоначално леко нарастват, като на втория месец достигат пик в размножаването си, след което броят им отново се „връща“ към равновесно състояние от 10⁵CFU/g. След 1 година количеството им слабо намалява, без значение дали в пробата има консервант феноксиетанол или не (Таблица 1). Термичното третиране на калта при 55-60°C не се отразява значително на бактериалните количества. Необходими са по-високи температури за понижаване на нивата до желаните граници.

Друг важен и категорично получен резултат е, че в нито една от анализираниите проби не се установява присъствие на специфични микроорганизми, посочени в EN ISO 17516, а именно *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, които са нежелани, тъй като могат да предизвикат инфекция по кожата или очите. В лиманната кал се установяват предимно спорообразуващи микроорганизми, собствена микрофлора. Това я прави възможна природна субстанция за козметични продукти.

Mud 3*		
Mud 3* + Phenoxyethanol (2015)	6,0 . 10 ⁵	
Mud 3* + Phenoxyethanol (3 times more) (2015)	9,9 . 10 ⁵	
Mud 3* + mixture of Phenoxyethanol and Ethylhexylglycerin (2015)	5,3 . 10 ⁵	
Mud 3* + mixture of Phenoxyethanol and Ethylhexylglycerin (3 times more) (2015)	4,6 . 10 ⁵	
Mud 3* + Phenoxyethanol (2015) + temperature (55-600C)	3,8 . 10 ⁵	
Mud 4*		
Mud 4* + Phenoxyethanol (2016)	1,2 . 10 ⁵	

* Note: On fresh untreated mud 3 and mud 4 no TCVM is specified.

In fresh untreated mud, the established amounts of microorganisms are of the order of 10⁵ CFU/g. The four different preservatives (Phenoxyethanol and its mixture with Ethylhexylglycerin, Sodium Benzoate and its mixture with Benzyl Alcohol and Potassium Sorbate) added in acceptable levels (1-3%) do not affect the number of microorganisms in the mud and it maintains high amounts of bacteria (10⁵ CFU/g). Tracking the amount of bacteria over a period of 3 months, for example of mud treated with phenoxyethanol, indicates that the bacterial population maintains some relative constant levels over time - initially the microorganisms grow slightly, reaching peak in the second month, then returning to a equilibrium state of 10⁵CFU/g. After 1 year, their amount decreased slightly, regardless of the fact whether or not the phenoxyethanol preservative is contained in the sample (Table 1). The thermal treatment of the mud at 55-60°C does not significantly affect the bacterial quantities. Higher temperatures are required to lower the levels to the desired limits within an acceptable range.

Another important and definite result is that none of the samples analyzed reveal the presence of specific microorganisms listed in EN ISO 17516, namely *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, which are undesirable as they can cause skin or eye infections. Predominantly own microflora of spore-forming microorganisms are found in the liman healing mud. This makes it an appropriate natural substance for cosmetic products.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В резултат на проведените изследвания могат да се направят следните изводи:

1. Лиманната черноморска кал е носител на собствена микрофлора, която допринася за специфичния физико-химичен състав и лечебните ѝ свойства.
2. Лиманната черноморска кал не съдържа плесени и дрожди, а само бактерии в диапазона 10^5 CFU/g.
3. В лиманната черноморска кал не се установява присъствие на специфичните микроорганизми, нормирани в ISO 17516:2015.
4. Изпитваните консерванти не повлияват броя на микроорганизмите в калта и тя поддържа едни високи количества бактерии.
5. Топлинното обработване на калта при по-високи температури повлиява донякъде количеството на микробната флора.
6. Оптимални резултати за козметичните продукти се получават при съчетаване на двата фактора – количество вложена кал и температурна обработка.
7. При различните начини на посяване на калта и на козметичните продукти, съдържащи кал, повърхностно или дълбочинно, при изпитването на общия брой аеробни мезофилни микроорганизми се получават резултати от различен порядък.
8. При повърхностната техника се развиват по-голям брой аеробни бактерии и крайните резултати са с един порядък по-високи от тези, получени при дълбочинното посяване. Този факт е добре да се взема под внимание при изследването на този показател при такъв вид продукти.

Проведените изследвания показват, че включването на лиманната кал в козметични продукти е напълно безопасно. С цел пълноценното използване на лечебните и козметичните ѝ свойства е целесъобразно за козметичните продукти на тази основа да се изготвят и утвърдят национални специфични норми по отношение количеството на съдържащите се в тях микроорганизми – собствена флора.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Наредба № 14 за курортните ресурси, курортните местности и курортите, ДВ. бр. 12 от 03.02.1995г

Ordinance No. 14 on the resort resources, SG. No 12 from 03.02.1995
2. Регламент (ЕО) № 1223/2009 на Европейския парламент и на съвета от 30 ноември 2009 г. относно козметичните продукти

Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products
3. ISO 17516:2015 - Козметични продукти. Микробиология. Микробиологични гранични стойности (ISO 17516:2014).

ISO 17516:2015 - Cosmetics — Microbiology — Microbiological limits (ISO 17516:2014).

5. CONCLUSION

As a result of the conducted research, the following conclusions can be drawn:

1. The Black Sea mud is a carrier of its own microflora, which contributes to the specific physico-chemical composition and its healing properties;
2. Limanese Black Sea mud does not contain mold and yeast, but only bacteria in the range of 10^5 CFU/g;
3. The presence of the specific microorganisms specified in ISO 17516: 2015 is not detected in the Black Sea mud;
4. The preservatives tested do not affect the number of microorganisms in the mud and it maintains high amounts of bacteria;
5. Heat treatment of the mud at higher temperatures influences somewhat the amount of microbial flora;
6. Optimum results for cosmetic products are obtained by combining the two factors - amount of mud and temperature treatment;
7. In the test of the total number of aerobic mesophilic microorganisms are obtained results with different order at various ways of culturing the mud bacteria and of the cosmetic products containing mud - surface or depth techniques;
8. In the surface technique a larger number of aerobic bacteria develop and the end results are one order higher than those obtained in the deep seeding. This fact should be taken into account when examining this parameter for such products.

Research has shown that the inclusion of liman healing mud in cosmetic products is completely safe. In order to make full use of its curative and cosmetic properties, it is appropriate for cosmetic products on this basis to develop and validate national specific rates regarding the quantity of microorganisms – own microflora.

4. https://de.wessling-group.com/fileadmin/media/Germany/PDFs/WESSLING_Publikationen/WESSLING_Fellenberg_EuroCosmetic_2016.pdf Microbiological quality of cosmetics – Legal requirements, test methods and risk assessment. Demands and legal requirements By Dr. Bernhard Fellenberg.

https://de.wessling-group.com/fileadmin/media/Germany/PDFs/WESSLING_Publikationen/WESSLING_Fellenberg_EuroCosmetic_2016.pdf Microbiological quality of cosmetics – Legal requirements, test methods and risk assessment. Demands and legal requirements By Dr. Bernhard Fellenberg.
5. ISO 16212:2008 Козметични продукти. Микробиология. Изброяване на дрожди и плесени

ISO 16212:2008 Cosmetics - Microbiology - Enumeration of yeasts and molds

6. ISO 18416:2015 Козметични продукти. Микробиология. Откриване на *Candida albicans*
ISO 18416:2015 Cosmetics - Microbiology - Detection of *Candida albicans*
7. ISO 21149: 2006 Козметични продукти. Микробиология. Изброяване и откриване на аеробни мезофилни бактерии
ISO 21149: 2006 Cosmetics - Microbiology - Enumeration and detection of aerobic mesophilic bacteria
8. ISO 21150:2015 Козметични продукти. Микробиология. Откриване на *Escherichia coli*
ISO 21150:2015 Cosmetics - Microbiology - Detection of *Escherichia coli*

Адрес за кореспонденция:

Весела Георгиева, НЦОЗА,
отдел „Микробиологични фактори“,
Бул. „Акад. Иван Гешов“ №15, София 1314, България
Телефон: 02/8056 301
e-mail: v.georgieva@ncpha.government.bg

9. ISO 22717:2015 Козметични продукти. Микробиология. Откриване на *Pseudomonas aeruginosa*
ISO 22717:2015 Cosmetics - Microbiology - Detection of *Pseudomonas aeruginosa*
10. ISO 22718:2015 Козметични продукти. Микробиология. Откриване на *Staphylococcus aureus*
ISO 22718:2015 Cosmetics - Microbiology - Detection of *Staphylococcus aureus*
11. <http://gotoburgas.com/bg/places-to-go/view/17>

Address for correspondence:

Vessela Georgieva,
NCPHA, Department of Microbiological Factors,
Boulevard „Acad. Ivan Geshov“ №15, Sofia 1314, Bulgaria
Phone: +3592 8056 301
e-mail: v.georgieva@ncpha.government.bg

СЪДЪРЖАНИЕ НА ЖИВАК В БЪЛГАРСКИ КОЗМЕТИЧНИ ПРОДУКТИ

Даниела Станкова, Гинка Паунова,
Лидия Мечкуева, Росица Георгиева

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Живакът е считан от Световната здравна организация за едно от десетте най-токсични химични вещества, които са особено опасни за човешкото здраве (WHO, 2013). Живакът и неговите съединения се отнасят към забранените от Регламент (ЕО) 1223/2009 вещества в козметичните продукти, с изключение на специалните случаи, включени в Приложение 5 на Регламента – консервантите тиомерзал и фенилживачни соли, разрешени за употреба в козметични продукти за очи. Максимално допустимата им концентрация в готовия за употреба продукт е 0,007% (като живак).

Проучено е съдържанието на живак в различни български козметични продукти (n=823), разделени в три групи: козметични продукти за коса (n=237), козметични продукти за лице (n=234) и козметични продукти за тяло (n=352). Анализите на живак са извършени на апарат DMA 80 (Direct Mercury Analyzer) на фирмата Milestone. В повечето от изследваните продукти концентрациите на елемента са под границата на количествено определяне на аналитичната процедура (LOQ 0,008 mg/kg). Наличие на живак, в концентрации 0,0083 ÷ 0,040 mg/kg, е установено само в 24 (2,9 %) от изследваните продукта; почти всички проби кьна (10/11) съдържат Hg, макар и в много ниски концентрации (0,013 ÷ 0,028) mg/kg.

Резултатите от проучването показват, че изследваните български козметични продукти са в съответствие с изискванията на Европейското законодателство по отношение съдържанието на живак. В събраната база данни не са установени също и концентрации на живак над 1,0 mg/kg, допустимо ниво като техническо замърсяване, съгласно ръководството „Показателите и допустимите нива за микробиологична и химична чистота на козметичните продукти и методите за проверка на съответствието с тези показатели“.

Ключови думи: живак, козметични продукти

ВЪВЕДЕНИЕ

Живакът е токсичен елемент както за околната среда, така и за хората. Абсорбира се през кожата и има тенденция да се натрупва в организма с течение на времето (1, 2). Влиянието на живака върху човешкото здраве зависи от редица фактори като доза, продължителност на експо-

MERCURY CONTENT IN BULGARIAN COSMETIC PRODUCTS

Daniela Stankova, Ginka Paunova, Lydia
Mechkueva, Rositsa Georgieva

National Center for Public Health and Analyzes

SUMMARY

Mercury is considered by the World Health Organization to be one of the ten most toxic chemicals that are particularly dangerous to human health (WHO, 2013). Mercury and its compounds refer to the substances in cosmetic products prohibited by Regulation (EC) 1223/2009, except for the special cases listed in Annex 5 of the Regulation - preservatives thiomersal and phenylmercury salts authorized for use in eye cosmetics. Their maximum admissible concentration in the finished product is 0.007 % (as mercury).

The study examined the content of mercury in various Bulgarian cosmetic products (n = 823) divided into three groups: hair cosmetics (n = 237), facial cosmetics (n = 234) and cosmetic products for the body (n = 352). Mercury analyzes were performed by means of DMA 80 (Direct Mercury Analyzer), Milestone. In most of the products tested, the concentration of the element is below the limit of quantification of the analytical procedure (LOQ 0.008 mg/kg). The presence of mercury in concentrations of 0.0083 ÷ 0.040 mg/kg was found only in 24 (2.9%) of the product tested; almost all henna samples (10/11) contain Hg, albeit at very low concentrations (0.013 ÷ 0.028) mg/kg.

The results of the study show that the Bulgarian cosmetic products tested comply with the European legislation regarding the mercury content. No mercury concentrations above 1.0 mg/kg, tolerable level as a technical contamination according to the guideline „Indicators and permitted levels for microbiological and chemical purity of cosmetic products and methods for checking compliance with these parameters“ have been established in the collected database.

Key words: mercury, cosmetics

INTRODUCTION

Mercury is a toxic element for both the environment and people. It absorbs through the skin and tends to accumulate in the body over time (1, 2). The influence of mercury on human health depends on a number of factors such as dose, duration of exposure, chemical

зияция, химическа форма на елемента, здраве и възраст на съответния индивид. Установено е, че дори ниски нива на експозиция могат да доведат до остра и трайна интоксикация, алергични реакции, дразнене на кожата или невротоксичност. Хроничната експозиция и натрупването на живачни съединения в човешкия организъм могат да причинят нежелани реакции като: раздразнителност, тремор, умора, загуба на паметта, промени в слуха, зрението и вкуса, увреждане на бъбреците, мозъка и нервната система, а при високи нива дори смърт (3, 4).

Живакът е използван в миналото, а в някои африкански и азиатски държави и до днес, като съставка в избелващи кожата кремове и сапуни. Наличието на живак в този тип козметика е сериозен проблем за човешкото здраве, тъй като се прилага редовно и обикновено за продължителен период от време. При такава хронична употреба, живачните съединения лесно се абсорбират през кожата при локално приложение, кумулират в организма и това води до тежки реакции (5, 6). Mike Bolger, токсиколог в FDA (Агенция по храните и лекарствата на САЩ) предупреждава, че хората, особено децата, могат да вдихат живачни изпарения, ако член на домакинството използва крем за лице или ръце, съдържащ живак (7).

Поради високата токсичност, мобилност и неблагоприятно въздействие на този елемент върху човека, стриктното спазване на изискванията на законодателството в областта на козметичните продукти е наложително, за да се гарантира безопасността на потребителите.

Козметичен продукт“, според Регламент (ЕО) 1223/2009 относно козметичните продукти, е всяко вещество или смес, предназначени за контакт с която и да е външна част на човешкото тяло (епидермис, коса и окосмени части, нокти, устни и външни полови органи) или със зъбите и лигавицата (мукозната мембрана) на устната кухина, изключително или преди всичко с цел тяхното почистване, парфюмиране, промяна във външния им вид, тяхната защита, поддържането им в добро състояние или коригиране на телесната миризма (8). Съдържанието на живак и неговите съединения в козметични продукти е забранено от Регламент (ЕО) 1223/2009, с изключение на специалните случаи, включени в Приложение 5 - тиомерзал и фенилживачни соли, които са консерванти в козметични продукти за очи, разрешени за употреба при концентрации в готовия продукт, равни или по-малки от 0,007% (като живак), което съответства на 70 mg Hg/kg. Тези живачни съединения осигуряват микробиалната защита на продуктите за грижа около очите, за да се избегнат сериозни очни инфекции и то само в случаи, че не съществуват други консерванти с еквивалентно действие. Живачните консерванти, за които се прави изключение, са особено ефективни срещу *Pseudomonas aeruginosa* бактерии, които могат да доведат до сериозни проблеми и увреждания на очите, включително и слепота.

В редица научни изследвания се посочва, че живакът, който е естествен елемент, разпространен навсякъде в природата - въздух, вода и почва, може да бъде открит като замърсител при производството на пигменти и в други

form of the element, health and age of the individual. It has been found that even low levels of exposure can lead to acute and persistent intoxication, allergic reactions, skin irritation or neurotoxicity. Chronic exposure and accumulation of mercury compounds in the human body can cause side effects such as irritability, tremor, fatigue, loss of memory, changes in hearing, eyesight and taste, damage to the kidneys, brain and nervous system, and at high levels even death (3, 4).

Mercury has been used in the past and in some African and Asian countries today, as an ingredient in skin bleaching creams and soaps. The presence of mercury in this type of cosmetics is a serious problem for human health as it is applied regularly and usually over an extended period of time. With such chronic use, mercury compounds are readily absorbed through the skin by topical application, cumulating in the body, and this leads to severe reactions (5, 6). Mike Bolger, a toxicologist at the FDA, warns that people, especially children, may ingest mercury vapors if a member of the household uses a face cream or hands containing mercury (7).

Due to the high toxicity, mobility and adverse effects of this element on human beings, strict compliance with the requirements of the legislation on cosmetic products is imperative in order to guarantee the safety of consumers.

„Cosmetic Product“ according to Regulation (EC) 1223/2009 on cosmetic products is any substance or mixture intended to come into contact with any external part of the human body (epidermis, hair, nails, lips and genitals) or the teeth and mucous membranes of the oral cavity exclusively or primarily for the purpose of cleaning, perfuming, altering their appearance, protecting them, maintaining them in good condition or correcting bodily smell (8). The content of mercury and its compounds in cosmetic products is prohibited by Regulation (EC) 1223/2009 except for the special cases listed in Annex 5 - thiomersal and phenylmercury salts which are preservatives in cosmetic products for eyes authorized for use in concentrations in the finished product equal to or less than 0.007 % (as mercury) corresponding to 70 mg Hg/kg. These mercury compounds provide microbial protection for eye care products to avoid serious eye infections and only in the absence of other preservatives with equivalent effect. Extractive mercury preservatives are particularly effective against *Pseudomonas aeruginosa* bacteria, which can lead to serious eye problems and injuries, including blindness.

In a number of scientific studies, mercury, which is a natural element distributed throughout the country - air, water and soil - can be found to be a pollutant in the production of pigments and other raw materials used in the cosmetics industry, and even without is added intentionally to cosmetic products, traces of which may be present in finished cosmetic products (11, 12, 13, 14, 15). Another possible way of taking is the incorrect storage of the finished cosmetic product and also the

суровини, използвани в козметичната индустрия, и дори без да е добавен умишлено към козметичните продукти, следи от него могат да присъстват в готовите козметични продукти (11, 12, 13, 14, 15). Друг възможен начин на постъпване е от неправилно съхранение на крайния козметичен продукт, а също и от миграция на елемента от опаковката (16). Съгласно чл. 17 от Регламент (ЕО) 1223/2009 се допускат следи от забранени вещества, дължащи се на примеси от естествени или изкуствени съставки, на производствения процес, на съхранението или на преминаване от опаковката при условие, че тяхното отстраняване е технически невъзможно при спазване на добра производствена практика и в съответствие с чл.3 на Регламента, според който козметичен продукт, представен на пазара, е безопасен за човешкото здраве, когато се използва при нормални или разумно предвидими условия на употреба (8, 9, 10). Допустимото ниво за съдържание на живак, като техническо замърсяване в готовите козметични продукти, е не повече от 1,0 mg/kg според ръководството „Показателите и допустимите нива за микробиологична и химична чистота на козметичните продукти и методите за проверка на съответствието с тези показатели“ (17, 18).

Цел на настоящата разработка е да се проучи съдържанието на живак в три групи български козметични продукти: козметични продукти за коса, козметични продукти за лице и козметични продукти за тяло и да се оцени безопасността им за здравето на потребителите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Изследвани са 823 проби: козметични продукти за коса (n=237), козметични продукти за лице (n=234) и козметични продукти за тяло (n=352). Пробите са търговски продукти и пробовземането е извършено на случаен принцип. Приложен е валидиран EPA 7473 „Метод за директно определяне на живак в твърди и течни проби“ чрез апарат за директен анализ на живак DMA-80 (Direct Mercury Analyzer) на фирмата Milestone. DMA-80 е интегрирана система на принципа на атомноабсорбционната спектроскопия, включваща изсушаване, пиролиза, амалгиране, десорбция и измерване на концентрацията. Точни и възпроизводими резултати се получават за кратко време и без предварителна пробоподготовка (19, 20).

Инструменталните параметри на DMA-80 за анализа на живак в козметични продукти, представени в таблица 1, са оптимизирани в съответствие с особеностите на изпитваната проба.

Таблица 1. Инструментални параметри на DMA-80 за определяне на живак в козметични продукти

Дължина на вълната	Количество проба	Сушене при 200 °C	Време за разграждане при 850 °C	Време на задържане
253,7 nm	0,010 – 0,100 g	30 s	180 s	60 s

migration of the packaging element (16). According to Art. 17 of Regulation (EC) 1223/2009 traces of prohibited substances due to impurities from natural or artificial constituents, manufacturing processes, storage, or packaging are allowed, provided that their removal is technically impossible, subject to good manufacturing practice and in accordance with Article 3 of the Regulation, according to which a cosmetic product placed on the market is safe for human health when used under normal or reasonably foreseeable conditions of use (8, 9, 10). The permitted level for mercury content as technical contamination in finished cosmetic products is not more than 1.0 mg/kg according to the guideline „Indicators and permitted levels for microbiological and chemical purity of cosmetic products and methods for verifying compliance with these parameters“ (17, 18).

The purpose of this paper is to examine the mercury content in three groups of Bulgarian cosmetics, hair care products, cosmetics for face and body care products and to evaluate their safety for consumer health.

MATERIAL AND METHODOLOGY

823 samples were tested: hair cosmetics (n=237), facial cosmetics (n=234) and body cosmetics (n=352). Samples are commercial products and sampling is done at random. A validated EPA 7473 „Direct Mercury Determination Method for Solid and Liquid Samples“ was applied using a Milestone direct mercury analyzer DMA-80 (Direct Mercury Analyzer). DMA-80 is an integrated atomic absorption spectrometry system including drying, pyrolysis, amalgamation, desorption, and concentration measurement. Accurate and reproducible results are obtained for a short time and without preliminary sampling (19, 20).

The instrumental parameters of mercury analysis DMA-80 in cosmetic products presented in Table 1 are optimized according to the particulars of the test sample.

Table 1. Instrumental parameters of the DMA-80 for determination of mercury in cosmetics

Wavelength	Sample quantity	Drying at 200 °C	Decomposition time at 850 °C	Waiting time
253,7 nm	0,010 – 0,100 g	30 s	180 s	60 s

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Данните за съдържанието на живак в изследваните артикули са представени в Таблица 2 и Таблица 3.

В повечето от анализираниите козметични продукти нивата на елемента (C_{Hg}) са под границата на количествено определяне на аналитичната процедура (LOQ 0,008 mg/kg). Наличие на живак в концентрации – 0,0083÷0,040 mg/kg е установено само в 24 броя от анализираниите 823 проби, което е 2,9% от всички изследвани продукти. Прави впечатление, че при голяма част от продуктите, в които е определено съдържание на живак (17/24), – къна, маска за коса с кал от Мъртво море, билков и натурален крем за лице, сапуни с масла от гроздови семки, какао и шеа, масажно масло с екстракт от роза, са използвани суровини с естествен произход. Почти всички проби къна (10/11) съдържат Hg, макар и в много ниски нива (0,013÷0,028) mg/kg.

Концентрациите на живак, установени в 24-те броя козметични продукти, не превишават допустимото ниво като техническо замърсяване (1,0 mg/kg), съгласно ръководство „Показателите и допустимите нива за микробиологична и химична чистота на козметичните продукти и методите за проверка на съответствието с тези показатели“ (Таблица 2).

Таблица 2. Установено съдържание на живак в отделни козметични продукти

№	Продукт	C_{Hg} , mg/kg
1	Къна, натурална	0,0267
2	Къна, натурална	0,0284
3	Къна, натурална	0,0210
4	Къна, натурална	0,0179
5	Къна, червена	0,0193
6	Къна, червена	0,0131
7	Къна, черна	0,0193
8	Къна, черна	0,0139
9	Къна, кестен	0,0144
10	Къна, махагон	0,0211
11	Маска за коса с кал от Мъртво море	0,0140
12	Крем за лице, избелващ	0,0128
13	Крем за лице, билков	0,0100
14	Крем за лице, натурален	0,0165
15	Крем за лице, против бръчки	0,0097
16	Крем за лице, подмладяващ с колаген	0,0129
17	Околоочен крем	0,0192
18	Крем за тяло, козметичен	0,0094
19	Душ гел с аромат на малина	0,0398
20	Тоалетен сапун с масло от гроздови семки	0,0092
21	Тоалетен сапун с масло от какао	0,0110
22	Тоалетен сапун с масло от шеа	0,0083
23	Масажно олио с екстракт от роза	0,0129
24	Масажно олио за суха кожа	0,0135

RESULTS AND DISCUSSION

The mercury content data in the articles studied are presented in Table 2 and Table 3.

In most of the analyzed cosmetics, levels of metal (C_{Hg}) are below the limit of quantitation of the analytical procedure (LOQ 0.008 mg/kg). The presence of mercury at concentrations 0.0083 ÷ 0.040 mg/kg (<< 70 mg/kg – the maximum concentration in ready for use preparation) was found in only 24 of the 823 samples analyzed, which is 2.9 % of all tested products. It is noteworthy that for most products that contain mercury (17/24), henna, a hair mask with Dead Sea mud, herbal and natural face cream, soap with oils from grape seeds, cocoa and shea, massage oil with rose extract, raw materials of natural origin are used. Almost all henna samples (10/11) contain Hg, albeit at very low levels (0.013 ÷ 0.028) mg/kg.

The mercury concentrations found in the 24 cosmetics products do not exceed the permissible level of technical contamination (1.0 mg/kg) according to the guide „Indicators and permitted levels of microbiological and chemical purity of cosmetic products and methods of compliance with these metrics“ (Table 2).

Table 2. Mercury content in some cosmetic products

No	Product	C_{Hg} , mg/kg
1	Henna, natural	0,0267
2	Henna, natural	0,0284
3	Henna, natural	0,0210
4	Henna, natural	0,0179
5	Henna, red	0,0193
6	Henna, red	0,0131
7	Henna, black	0,0193
8	Henna, black	0,0139
9	Henna, chestnut	0,0144
10	Henna, mahogany	0,0211
11	Mask for hair with Dead Sea mud	0,0140
12	Face cream, whitening	0,0128
13	Face cream, herbal	0,0100
14	Face cream, natural	0,0165
15	Face cream against wrinkles	0,0097
16	Face cream rejuvenating with collagen	0,0129
17	Eye cream	0,0192
18	Body cream, cosmetic	0,0094
19	Shower gel with raspberry flavor	0,0398
20	Toilet soap with grape seed oil	0,0092
21	Toilet soap with cocoa butter	0,0110
22	Toilet soap with Shea Butter	0,0083
23	Massage oil with rose extract	0,0129
24	Massage oil for dry skin	0,0135

Съдържанието на живак и в трите изследвани групи български козметични продукти е много ниско и варира в тесни граници. Относително най-голям е делът на артикулите от групата на козметични продукти за коса, в които се открива съдържание на живак (4,7% от изследваните проби, съдържание на живак от 0,013 mg/kg до 0,028 mg/kg), следвани от козметични продукти за лице (2,6%, C_{Hg} от 0,0097 mg/kg до 0,019 mg/kg) и козметични продукти за тяло (само в 2% от групата се наблюдават концентрации на живак от 0,0083 mg/kg до 0,040 mg/kg) (Таблица 3).

Таблица 3. Съдържание на живак в изследваните групи козметични продукти

Групи продукти	Общ брой проби	Проби с $C_{Hg} > LOQ$, Брой (%)	$C_{Hg} > LOQ$ (min – max) mg/kg
Козметични продукти за коса	237	11 (4,7)	0,013 ÷ 0,028
Козметични продукти за лице	234	6 (2,6)	0,0097 ÷ 0,019
Козметични продукти за тяло	352	7 (2,0)	0,0083 ÷ 0,040

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Направеното проучване показва, че изследваните български козметични продукти за коса, за лице и за тяло, по отношение съдържанието на живак, отговарят на изискванията на европейското законодателство и на ръководството „Показателите и допустимите нива за микробиологична и химична чистота на козметичните продукти и методите за проверка на съответствието с тези показатели“. Само в единични случаи (24 от анализирани общо 823 проби) концентрациите на Hg са над границата на количествено определяне на аналитичната процедура (LOQ 0,008 mg/kg). Наличие на живак се наблюдава основно при продукти, съдържащи суровини от естествен произход, но в много ниски нива, които не представляват риск за здравето на потребителите.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Jaishankar M., T. Tseten, N. Anbalagan, B. B. Mathew, K. N. Beeregowda. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals, *Interdiscip Toxicol.*, 7(2), 2014, 60–72.
2. WHO, International Programme on Chemical Safety, Mercury and health, 2013.
3. Marinovich M., M. Boraso, E. Testaj, C. Galli. Metals in cosmetics: An a posteriori safety evaluation, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 69(3), 2014, 416–424.
4. Mercury / Cosmetics Info. (<http://www.cosmeticsinfo.org/mercury>).
5. Sahu R., P. Sahena, S. Johnson. Heavy Metals in Cosmetics, 45, 2014, 3-7.

The mercury content of all three groups of Bulgarian cosmetics tested is very low and varies within narrow limits. Relatively high is the proportion of articles in the group of hair cosmetics in which mercury content is detected (4.7 % of the samples tested, mercury content from 0.013 mg/kg to 0.028 mg / kg), followed by cosmetic face products (2.6 %, C_{Hg} than 0.0097 mg/kg to 0.019 mg/kg), cosmetic products for the body (only in 2 % of the group are observed mercury concentrations varying from 0.0083 mg/kg to 0.040 mg/kg) (Table 3).

Table 3. Mercury content in the analyzed groups cosmetic products

Product groups	Total number samples	Samples $C_{Hg} > LOQ$, Number (%)	$C_{Hg} > LOQ$ (min – max) mg/kg
Hair cosmetics	237	11 (4,7)	0,013 ÷ 0,028
Face cosmetics	234	6 (2,6)	0,0097 ÷ 0,019
Body cosmetics	352	7 (2,0)	0,0083 ÷ 0,040

CONCLUSION

The study shows that the Bulgarian hair, facial and body cosmetics tested in terms of mercury content meet the requirements of European legislation and the guide «Indicators and Permitted Microbiological and Chemical Purity Levels of Cosmetic Products and Test Methods compliance with these indicators». Only in single cases (24 of the total 823 samples analyzed) the Hg concentrations are above the limit of quantification of the analytical procedure (LOQ 0.008 mg/kg). The presence of mercury is mainly observed in products containing raw materials of natural origin but at very low levels which do not pose a risk to the health of consumers.

6. WHO, Public Health and Environment, Mercury in skin lightening products, 2011, 1-6.
7. Mercury Poisoning Linked to Skin Products, Live Science, 2012. (<http://www.livescience.com>> Health).
8. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products.
9. BDS EN ISO 22716: 2008 „Cosmetic products. Good Manufacturing Practice (GMP). Guidance on Good Manufacturing Practice (ISO 22716: 2007, Corrected Version 2008-05-15) „.
10. Cosmetic products, BDS Compass, Issue of the Bulgarian Institute for Standardization, 6, 2012, 7-8.

11. СД ISO/TR 17276:2016 „Козметични продукти. Аналитичен метод за наблюдение и методи за количествено определяне на тежки метали в козметични продукти”.
12. Bocca B., A. Pino, A. Alimonti, G. Forte. Toxic metals contained in cosmetics: A status report, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 68(3), 2014, 447-467.
13. Bose-O'Reilly S., K. M. McCarty, N. Steckling, B. Lettmeier. Mercury Exposure and Children's Health, *The American Journal of Medicine*, 40(8), 2010, 186–215.
14. Iwegbue C.M., O. S. Emakunu, G. E. Nwajei, B. S. Martincigh. Evaluation of human exposure to metals from some commonly used bathing soaps and shower gels in Nigeria, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 83, 2016, 38-45.
15. Hepp N., W. Mindak, J. Gasper, C. Thompson, J. Barrows. Survey of cosmetics for arsenic, cadmium, chromium, cobalt, lead, mercury, and nickel content, *Journal of cosmetic science*, 65(3), 2014, 125-145.
16. Report for international cooperation on cosmetic regulation (ICCR), Principles for the handling of traces of impurities and/or contaminants in cosmetic products, 2011.
17. Tachev A., M. Sidzhimov, L. Mechkueva, G. Paunova, D. Stankova, N. Vasileva, A. Kamburova. Collecting, analytical study and health evaluation of a database of chemical pollutants (toxic elements) content in cosmetic products for oral hygiene, *Scientific Information Bulletin, Bulgarian National Association of Essential Oils, Perfumery and Cosmetics*, 62, 2014, 50-55.
18. Uzunova S., A. Bainova, L. Chipilska, L. Mechkueva, T. Ivanov, A. Tachev. Guideline „Indicators and Permissible Levels for Microbiological and Chemical Purity of Cosmetic Products and Methods for Checking Compliance with these Indicators“, *National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Bulgarian National Association of Essential Oils, Perfumery and Cosmetics*, 2004, 1- 25.
19. Mechkeva L., D. Stankova, I. Karadjova, R. Georgieva, G. Paunova. Analytical procedure for the determination of total mercury in fish, *Bulgarian Journal of Public Health*, 5 (1), 2013, 32-38.
20. EPA Method 7473: 2007, Mercury in Solids and Solutions by Thermal Decomposition, Amalgamation, and Atomic Absorption Spectrophotometry.

Адрес за кореспонденция:

Гл.експ. Даниела Станкова
 Национален център по общественото здраве и анализи,
 София 1431, бул. „Акад.Иван Гешов“ No15
 e-mail: d.stankova@ncpha.government.bg;
 телефон: 02 8056 400

Address for correspondence:

Chief Executive Officer. Daniela Stankova
 National Center for Public Health and Analyzes,
 Sofia 1431, Akad.Ivan Geshov Blvd No15
 e-mail: d.stankova@ncpha.government.bg;
 phone: +3592 8056 400

МИКОТОКСИНИТЕ КАТО ЗДРАВНИ РИСКОВЕ НА РАБОТНАТА СРЕДА

Тери Вrabчева

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

За разлика от гъбите, експозицията към микотоксините обикновено не се идентифицира като рисков фактор в производствените среди. Това вероятно се дължи на липсата на норми относно концентрациите на микотоксини в околния въздух, както и на факта, че тези съединения рядко се мониторират в професионалните среди. Микотоксините са природни вторични метаболити, продуцирани от плесенните гъби (*fungi imperfecti*). Те са агенти с различни химически структури, които са токсични за хората и животните. Досега са известни над 300 различни микотоксина, които са класифицирани в приблизително 25 структурни типа. Микотоксините проявяват канцерогенни, мутагенни, токсични, тератогенни и имунотоксични ефекти. Степента на въздействие върху човешкото здраве зависи от следните фактори: (1) химичните свойства на микотоксина, като тяхната способност да проникват през клетъчните мембрани; (2) пътят на прием, нива, продължителност и честота на експозиция; и (3) чувствителността на човешкия организъм. Приемът на микотоксини с контаминирана храна се счита за основен източник на експозиция в общата популация.

Експозицията към микотоксини в работната среда може да се случи чрез инхалиране и дермален контакт, напр. при професионалната обработка на органични материали, като животински фуражи, хранителни продукти или отпадоци. Различни изследвания предполагат, че остри и хронични ефекти могат да се наблюдават в зависимост от нивото на експозиция. В случай на инхалаторна експозиция е важно да се има предвид размерът на въздушните частици, тъй като достатъчно малки прахови частици могат да достигнат пулмонарните алвеоли. Много малко са проучванията върху микотоксिनната експозиция в производствени среди. В повечето случаи експозицията към микотоксините чрез инхалиране е по-ниска, отколкото при оралния прием. Но важно е да се има предвид, че понякога работниците могат да бъдат експонирани на високи нива на микотоксините по време на някои операции; инхалаторната експозиция на някои микотоксини може да бъде по-вредна, отколкото оралната; и че е възможна комбинирана експозиция към няколко микотоксина, която усилва ефектите.

Ключови думи: микотоксини, експозиция, професионални среди

MYCOTOXINS AS HEALTH HAZARDS IN WORK ENVIRONMENT

Terry Vrabcheva

National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

Contrary to fungi, exposure to mycotoxins is not usually identified as a risk factor present in occupational settings. This is probably due to the inexistence of limits regarding concentration of airborne mycotoxins, and also due to the fact that these compounds are rarely monitored in occupational environments. Mycotoxins are natural secondary metabolites produced by mould fungi (*fungi imperfecti*). They are agents of diverse chemical structures which are toxic to humans and animals. Over 300 different mycotoxins are known to date and they have been classified into approximately 25 structural types. Mycotoxins can show carcinogenic, mutagenic, toxic, teratogenic or immunotoxic effects. The extent of the health impact caused by mycotoxin exposure depends on the following factors: (1) mycotoxin chemical properties, such as their ability to penetrate the cell membranes; (2) the intake route, level, duration and frequency of exposure; and (3) the body's sensitivity. Ingestion of mycotoxin contaminated food products is deemed to constitute the main source of exposure in the general population.

Mycotoxin exposure in the workplace may occur through inhalation and skin contact, e.g. during occupational handling of organic matter such as livestock feed, food products, or waste. Various studies suggest that both acute and chronic effects can occur, depending on the exposure level. In the case of inhalation exposure, it is also important to consider the size of the airborne particles, as sufficiently small particulate matter may reach the pulmonary alveoli. A small number of studies explore mycotoxin exposure in occupational settings. In most conditions, exposure to mycotoxins by inhalation is lower than that related to oral intake. However, it is important to consider that workers can be occasionally exposed to high airborne levels of mycotoxins during certain operations; inhalation of certain mycotoxins may be more harmful than oral exposure; and there may be combined exposure to multiple mycotoxins, which could enhance the effects.

Key words: mycotoxins, exposure, occupational settings

ВЪВЕДЕНИЕ

Микотоксините се откриват в различни среди. Най-често се срещат в зърнените култури и продукти, кафето на зърна, подправките и ядките, а също така и в животинските фуражи. На много работни места работниците могат да бъдат експонирани на микотоксините чрез инхалиране и това представлява допълнителен източник на риск за такава популация. В повечето случаи, нивата на експозиция към микотоксините, вследствие на инхалиране, са по-ниски, отколкото при оралния прием. Но трябва да се отбележи, че понякога работниците са експонирани на високи нива на микотоксини при някои операции (Halstensen и сътр., 2004). Инхалирането на някои микотоксини може да бъде по-опасно, отколкото при оралната експозиция, и също така може да се наблюдава комбинирана експозиция към няколко микотоксина, което усилва вредните ефекти.

Много малко е известно за разпространението и концентрациите на микотоксините във въздуха, както и за рисковете от тях за човешкото здраве. Проучвания при инхалиране и други традиционни токсикологични методи са правени за целите на биологичната война. Ограничен брой изследвания има върху инхалирането на микотоксините в професионална и селскостопанска среда от клиницисти, епидемиолози и лекари по професионални болести.

Разбирането за възможните ефекти от инхалирани микотоксини се основава главно на изследвания върху животни, епидемиологични и *in-vitro* проучвания, но отнасянето на получените резултати към хората не е тривиално и трябва да се разглежда критично. Изследванията при животни обикновено се основават на относително високи дози от микотоксина, за да се получи незабавен ефект, или малко по-ниски дози за приближаване до хроничните дози. Тези дози след това се екстраполират за хората. Тъй като животните могат да бъдат повече или по-малко чувствителни към токсина спрямо хората, при екстраполирането се използват корекционни фактори. Обикновено тези фактори разглеждат животните като по-малко чувствителни, и дозите се намаляват с фактор 100 или 1000, за да се доближат до подходящите дози при хората. Епидемиологичните проучвания оценяват естествената експозиция на околната среда и свързват тази експозиция със специфични здравни резултати. Използват се специфични подобрени контролни групи или се разработват модели, които документират повишен риск от специфичен здравен резултат с увеличаване на дозата на микотоксина.

Друг проблем е липсата на стандартизирани методи за откриване и количествено определяне на микотоксините, които са предпоставка за сравнимост на резултатите. Директното определяне на микотоксини във въздуха обикновено е невъзможно. Методите, използвани за приготвяне на пробите при анализа на храните и фуражите, не са подходящи за определяне на микотоксините в прахови проби. За получаване на количествата, необходими за анализа, се събира утаен прах и в него се определя

INTRODUCTION

Mycotoxins can be present in different environments. The most common ones are found in cereals and grains, coffee beans, spices and nuts, as well as in animal feed. In many workplaces, workers can be exposed to mycotoxins by inhalation and this is an additional source of risk for such a population. In most cases, exposure levels to mycotoxins due to inhalation are lower than in oral administration. However, it should be noted that sometimes workers are exposed to high levels of mycotoxins during certain operations (Halstensen et al., 2004). Inhalation of some mycotoxins may be more dangerous than oral exposure, and combined exposure to several mycotoxins may also be observed, thus, potentiating the harmful effects.

Very little is known about the distribution and concentrations of mycotoxins in the air and their risks to human health. Inhalation studies and other traditional toxicological methods have been done for the purposes of biological warfare. A limited number of studies have been conducted on inhalation of mycotoxins in professional and agricultural environments by clinicians, epidemiologists and occupational health physicians.

The understanding of the possible effects of inhaled mycotoxins is mainly based on animal studies, epidemiological and *in-vitro* studies, but the referral of the results to humans is not trivial and should be considered critically. Animal studies are usually based on relatively high doses of mycotoxin to produce an immediate effect, or slightly lower dosages to approximate chronic dosages. These doses are then extrapolated to humans. Because animals can be more or less sensitive to human toxin, correction factors are used in extrapolation. These factors typically consider animals less sensitive, and doses are reduced by a factor of 100 or 1000 to approximate the appropriate human dosages. Epidemiological studies evaluate the natural exposure to the environment and link this exposure to specific health outcomes. Specific selected control groups are used or models are developed that indicate an increased risk of specific health outcomes by increasing the dose of mycotoxin.

Another problem is the lack of standardized methods for detection and quantification of mycotoxins, which are a prerequisite for comparability of results. The direct determination of mycotoxins in the air is usually not possible. The methods used to prepare the samples in the analysis of food and feed are not suitable for the determination of mycotoxins in particulate matter samples. To obtain the quantities required for the analysis, precipitated dust is collected and the mycotoxin concentration is determined. It has also been determined the concentration of dust in the air. From these two parameters, the levels of mycotoxins

концентрацията на микотоксина. Също така се определя концентрацията на праха във въздуха. От тези два параметъра може да се изчислят нивата на микотоксините във въздуха. Липсата на норми за концентрациите на микотоксините във въздуха и фактът, че тези агенти рядко се мониторират в професионалните среди, също усложняват проблема. Поради лесното определяне на плесените, те често се използват като индиректен показател за присъствието на микотоксини в работната среда. Но трябва да се отбележи, че микотоксините могат да присъстват в околната среда дълго време след елиминирането на плесените и че не всички гъбички образуват микотоксини. Информацията за гъбите може да даде груба представа за присъствието на микотоксини. Винаги е по-добре да се потвърди експозицията и да се извърши оценка на риска чрез директно изследване на микотоксините в околния въздух или в хората, напр. използването на биомаркери.

Праховете от контаминирани продукти, като зърненият прах, обикновено съдържат по-големи количества микотоксини, отколкото самите продукти. В същото време висока концентрация на микотоксина в пробите хранителни продукти не предполага задължително високи емисии на този агент в околния въздух. Това може да се случи, напр. при обработка на контаминирани материали в затворени цикли. В табл. 1 са посочени съдържанието на микотоксини в утаен прах и въздух на различни работни среди.

Таблица 1. Микотоксини, определени във въздух и прах на различни работни среди (по данни от литературата)

Работна среда	Проба	Концентрация на микотоксина	Литературен източник
Мелница за фъстъци	Утаен прах Въздух	250-410 ng AFB ₁ /g прах 0.9-72 ng AFB ₁ /m ³	van Nieuwenhuize et al. (1973)
Фабрика за лющене на фъстъци	Въздух	0.4-7.6 ng AFB ₁ /m ³	Sorenson et al. (1984)
Съхранение на зърно	Утаен прах Въздух	2-128 ng OTA/g прах 2-600 pg OTA/m ³	Halstensen et al. (2004)
Съхранение на зърно	Утаен прах	17-318 ng OTA/g прах 137-344 ng Цитринин/g прах	Tangni and Pussemier (2006)
Съхранение на зърното	Въздух	0.07-690 pg OTA/m ³ 0.2-720 ng DON/m ³ 0.1-501 ng ZEA/m ³	Mayer et al. (2007)
Кафе, какао, подправки	Въздух	0.006-0.087 ng OTA/m ³	Iavicoli et al. (2002)
Пивоварна	Утаен прах	0.05-9.90 ng OTA/g прах	Gareis and Meussdörfer (2000)

in the air can be calculated. The lack of standards for mycotoxin concentrations in the air and the fact that these agents are rarely monitored in the professional environment also complicate the problem. Due to the easy determination of molds, they are often used as an indirect indicator of the presence of mycotoxins in the working environment. However, it should be noted that mycotoxins can be present in the environment long after mold removal and that not all fungi form mycotoxins. Information on the fungi can give a rough idea of the presence of mycotoxins. It is always better to confirm the exposure and carry out a risk assessment by direct examination of mycotoxins in the ambient air or in humans, for example the use of biomarkers.

Dusts from contaminated products such as grain dust usually contain higher amounts of mycotoxins than products themselves. At the same time, high mycotoxin concentration in food samples does not necessarily imply high emissions of this agent into the ambient air. This can happen, for example, when treating contaminated materials in closed cycles. Table 1 shows the content of mycotoxins in sedimentary dust and in the air of various working environments.

Table 1. Mycotoxins determined in the air and dust in different work environments (according to literature data).

Working environment	Sample	Mycotoxin concentration	Literature source
Peanut Mill	Sedimented dust Air	250-410 ng AFB ₁ /g dust 0.9-72 ng AFB ₁ /m ³	van Nieuwenhuize et al. (1973)
Peanut Peeling Factory	Air	0.4-7.6 ng AFB ₁ /m ³	Sorenson et al. (1984)
Storage of grain	Sedimented dust Air	2-128 ng OTA/g dust 2-600 pg OTA/m ³	Halstensen et al. (2004)
Storage of grain	Sedimented dust	17-318 ng OTA/g dust 137-344 ng Citrinin/g dust	Tangni and Pussemier (2006)
Storage of grain	Air	0.07-690 pg OTA/m ³ 0.2-720 ng DON/m ³ 0.1-501 ng ZEA/m ³	Mayer et al. (2007)
Coffee, cocoa, spices	Air	0.006-0.087 ng OTA/m ³	Iavicoli et al. (2002)
Brewery	Sedimented dust	0.05-9.90 ng OTA/g dust	Gareis and Meussdörfer (2000)

Събиране на зърното	Утаен прах	< 20 ng DON/g прах 54 ng HT-2/g прах < 50 ng T-2/g прах	Nordby et al. (2004)
Събиране на зърното	Въздух	0.023-6.86 ng AF/m ³	Burg et al. (1981)
Събиране на зърното	Въздух	0.3-91 ng AFB ₁ /m ³	Selim et al. (1988)
Съхранение на зърното	Въздух	0.226-54.5 ng AF/m ³	Burg et al. (1981)
Кочина за свине	Въздух	5 - 421 ng AFB ₁ /m ³	Selim et al. (1988)
Почистване на кочина за свине	Въздух	124 - 4 849 ng AFB ₁ /m ³	Selim et al. (1988)
Краварник	Седиментирания прах	0.2-70 ng OTA/g прах	Skaug et al. (2000)
Вътре в стая	Килимен прах	2-4 ng Стеригматоцистин/g прах	Engelhart et al. (2002)
Обработка на отпадъци	Въздух	1.1-6.1 pg AFB ₁ /m ³ 3.3-31 pg OTA/m ³	Gerbl-Rieger et al. (1999)
Обработка на отпадъци	Въздух	2-830 pg AFB ₁ /m ³	Thißen et al. (2007)
Вентилационна система	Материални проби	Качествено определени роридин А, Т-2 токсин, диациетоксискирпенол и Т-2 тетраол	Smoragiewicz et al. (1993)

AF – афлатоксини, AFB₁ – афлатоксин В₁, OTA – охратоксин А, ZEA – зеараленон, DON – дезоксиниваленол, HT-2 токсин, T-2 токсин

ЕКСПОЗИЦИЯ КЪМ МИКОТОКСИНИ В ПРОИЗВОДСТВЕНА СРЕДА

Селскостопанските работници са професионално експонирани на много респираторни опасности при работа и показват по-висока честота на астма и респираторни симптоми, отколкото други професии. Прахът е един от рисковите фактори. Той произхожда от самите животни, техните отпадни продукти, плесените в околния въздух и в храната на животните и е биологически активен, тъй като съдържа множество микроорганизми, някои от които са патогени. Експозицията към такъв прах предизвиква разнообразни клинични отговори, включващи астма, хронични бронхити, хронично обструктивно заболяване на дихателните пътища, алергични алвеолити и др. Работниците, заети в животновъдството, особено при птице- и свинепроизводството, показват по-висока честота на респираторни симптоми, отколкото други селскостопански работници. В праха много често се съдържат микотоксини, образувани от плесените по фуражите и другите зърнени култури. Въздействието на микотоксините върху човешкото здраве може да бъде остро и хронично. Познанията за възможните токсични ефекти са получени главно чрез изследвания върху животни с орален прием. В работна среда при хората съответният начин на прием

Grain harvesting	Sedimented dust	< 20 ng DON/g dust 54 ng HT-2/g dust < 50 ng T-2/g dust	Nordby et al. (2004)
Grain harvesting	Air	0.023-6.86 ng AF/m ³	Burg et al. (1981)
Grain harvesting	Air	0.3-91 ng AFB ₁ /m ³	Selim et al. (1988)
Grain storage	Air	0.226-54.5 ng AF/m ³	Burg et al. (1981)
Piggery	Air	5 - 421 ng AFB ₁ /m ³	Selim et al. (1988)
Piggery cleaning	Air	124 - 4 849 ng AFB ₁ /m ³	Selim et al. (1988)
Cowshed	Sedimented dust	0.2-70 ng OTA/g dust	Skaug et al. (2000)
Inside the room / Indoor	Carpet dust	2-4 ng Sterigmatocystin/g dust	Engelhart et al. (2002)
Waste treatment	Air	1.1-6.1 pg AFB ₁ /m ³ 3.3-31 pg OTA/m ³	Gerbl-Rieger et al. (1999)
Waste treatment	Air	2-830 pg AFB ₁ /m ³	Thißen et al. (2007)
Ventilation system	Material samples	Qualitatively defined roridin A, T-2 toxin, diacetoxycynphenol and T-2 tetraol	Smoragiewicz et al. (1993)

AF – Aflatoxins, AFB₁ – Aflatoxin B₁, OTA – Ochratoxin A, ZEA – Zearalenone, DON – deoxynivalenol, HT-2 toxin, T-2 toxin

EXPOSURE TO MYCOTOXINS IN A PROFESSIONAL WORK ENVIRONMENT

Agricultural workers are professionally exposed to many occupational respiratory dangers and show a higher incidence of asthma and respiratory symptoms than other occupations. Dust is one of the risk factors. It comes from the animals themselves, their waste products, molds in the ambient air and animal feed, and is biologically active because it contains many microorganisms, some of which are pathogens. Exposure to such a dust causes a variety of clinical responses, including asthma, chronic bronchitis, chronic obstructive airway disease, allergic alveolitis, and the like. Workers in livestock, especially in poultry and pigs, show a higher incidence of respiratory symptoms than other farm workers. Dusts often contain mycotoxins formed by molds on fodder and other cereals. The effect of mycotoxins on human health can be acute and chronic. Knowledge of possible toxic effects is mainly obtained through oral animal studies. In a work environment in humans, the appropriate route of administration is respiratory one. There are a number of studies that show mycotoxins entering the human body through the respiratory system.

е респираторният. Има редица проучвания, които показват постъпване на микотоксините в човешкото тяло чрез респираторната система.

Различни фактори определят степента на вредно въздействие на микотоксините върху човешкото здраве. Това са химичните свойства на тези агенти, като тяхната способност да проникват през клетъчните мембрани, но също така начинът на прием, нивото, продължителността и честотата на експозиция, и чувствителността на тялото към различните микотоксини. Размерът на въздушните частици е също важен, тъй като достатъчно малките частици могат да достигнат белодробните алвеоли.

Обхватът на токсичните ефекти на микотоксините е много широк и включва:

- Канцерогенни ефекти в бял дроб, черен дроб, бъбреци и ларинкс;
- Генотоксични и/или мутагенни ефекти;
- Токсични ефекти в органи-мишени, като бъбреци, черен дроб и нервна система;
- Тератогенни ефекти;
- Имуносупресивни ефекти.

Корелацията между възможен потенциален здравен риск и респираторния път на прием на микотоксините е трудно да се докаже поради неспецифичните симптоми, но също така и поради факта, че острите ефекти са редки, а хроничните могат да се очакват с доста късни проявления. Независимо от това някои епидемиологични изследвания предполагат причинна връзка между болестта и респираторната експозиция към микотоксините.

Съществува и възможност за експозиция чрез дермална абсорбция, която се наблюдава особено в работни среди, където използването на къси дрехи е разрешено и големи участъци от кожата са експонирани на отлагащите се прахови частици (Мауге и сътр., 2008). Проникването на веществата през кожната повърхност зависи от няколко фактора. Един от тях е хидратацията на кожата. Проникването е по-силно в хидратирана кожа, отколкото в суха. Водата е ефективен усилвател на проникването. Това е особено важно при работници, заети в операции с течаща вода, или при работещи, чиито ръце са в непрекъснат контакт с вода.

Друг важен аспект е възможността за експозиция към повече от един микотоксин и този факт трябва да се разглежда в процеса по оценка на риска. В производствените среди често се изолират гъбички, продуценти на различни микотоксини: афлатоксини, охратоксин А, стеригматоцистин и глиотоксин. Експозицията към канцерогенните микотоксини афлатоксин B₁ и охратоксин А може да се прояви едновременно при инхалирането на праха и околния въздух (табл. 1). Литературните данни досега показват, че с изключение на афлатоксините, инхалаторната експозиция към микотоксините, изследвана при работници в Европа, не се добавя значително към

Various factors determine the degree of harmful effects of mycotoxins on human health. These are the chemical properties of these agents, such as their ability to penetrate the cell membranes, but also the mode of administration, the level, the duration and frequency of exposure, and the sensitivity of the body to the various mycotoxins. The size of air particles is also important because small particles can reach the lung alveoli.

The range of toxic effects of mycotoxins is very broad and includes:

- Carcinogenic effects in the lung, liver, kidneys and larynx;
- Genotoxic and / or mutagenic effects;
- Toxic effects in target organs such as kidney, liver and nervous system;
- Teratogenic effects;
- Immunosuppressive effects.

The correlation between possible potential health risks and the respiratory pathway of mycotoxin administration is difficult to prove due to non-specific symptoms but also due to the fact that acute effects are rare and chronic ones can be expected with rather late manifestations. Nevertheless, some epidemiological studies suggest a causal link between disease and respiratory exposure to mycotoxins.

There is also an opportunity for exposure through dermal absorption, which is observed particularly in working environments where the use of short clothing is allowed and large areas of the skin are exposed to deposition dust particles (Mayer et al., 2008). The penetration of substances through the skin surface depends on several factors. One of them is the hydration of the skin. Penetration is stronger in hydrated skin than in dry skin. Water is an effective penetration enhancer. This is particularly important for workers engaged in operations with running water or for workers whose hands are in continuous contact with water.

Another important aspect is the possibility of exposure to more than one mycotoxin and this fact should be considered in the risk assessment process. In production settings are often isolated fungi, producers of various mycotoxins: aflatoxins, ochratoxin A, sterigmatocystin and gliotoxin. Exposure to carcinogenic mycotoxins aflatoxin B₁ and ochratoxin A may occur simultaneously with inhalation of dust and ambient air (Table 1). Literature data so far show that, with the exception of aflatoxins, inhaled exposure to mycotoxins studied in workers in Europe is not significantly added to their normally low exposure upon oral administration. However, taking measures to reduce dust in the

тяхната обичайно ниска експозиция при оралния прием. Независимо от това, вземането на мерки за намаляване на праха в производствените среди е важно, тъй като те ще намалят инхалирането на потенциално опасни гъбни материали и експозицията към други микотоксини, които все още не са изследвани чрез биомониторинг, но са открити в околния въздух. В случай на гъбни метаболити с канцерогенна активност (афлатоксини, фумонизини, охратоксин А, стеригматоцистин) предохранителните мерки са очевидно оправдани (даже при ниски нива на хронична експозиция), както и за микотоксини с висока остра токсичност (HT-2 и T-2, сатратоксини).

ЕКСПОЗИЦИЯ КЪМ ОХРАТОКСИН А

В Германия Gareis и Meussdoerffer (2000) откриват увеличени нива на охратоксин А (от 0.13 до 2.6 ng/ml) в кръвта на работници от пивоварна, като концентрациите са били по-високи през октомври (след доставките на зърното) в сравнение с лятото. При контролната група нивата на охратоксин А са били в диапазона от 0.07 до 0.91 ng/ml. При работници, заети в операции за обработка на подправки, кафе и какао в Италия, Iavicoli и съвтр. (2002) съобщават за концентрации на охратоксин А до 8.15 ng/m³ в околния въздух. При изследване на кръвта нивата на охратоксин А на контролната група са варирали между 0.03 и 0.95 ng/ml, докато в кръвта на експонирания работници тези стойности са били между 0.94 и 3.28 ng/ml. В Норвегия Skaug (2003) анализира охратоксин А в кръвни проби от селскостопански работници (n=106) и от неселскостопански работници, служещи за контролна група (n=104). Всички 210 кръвни проби (работници и контроли) се оказали положителни за охратоксин А с нива от 0.02-5.5 ng/ml. Средната стойност на ОТА в серума на работниците (0.37 ng/ml) не се различавала значително от тази в контролната група (0.42 ng/ml). Авторът заключава, че инхалаторната експозиция при селскостопанските работници е с минимално значение в сравнение с хранителния прием на охратоксин А. Отново в Норвегия Halstensen и сътр. (2004) изследват наличието на охратоксин А, *Penicillium spp.* и *Aspergillus spp.* в праха, отделян при работа, свързана с вършеене и съхранение на ечемик, овес и пролетна пшеница в 84 ферми. В утаения прах те откриват охратоксин А при нива 2-128 ng ОТА/g прах, а в околния въздух - 2-600 pg ОТА/m³ (табл. 1). Авторите установяват, че от всички анализирани селскостопански практики, само използването на отопляеми сушилни до известна степен се свързва с охратоксин А контаминиране на праха. Работата, свързана със съхранението на зърното, генерира средно 5 пъти повече прах, отколкото при вършеене. Следователно работата при съхранението е важна детерминанта при експозицията. Независимо, че това са доказателства за експозиция към охратоксин А на работното място, все още не е ясно дали такава експозиция води до вредни ефекти (Halstensen и сътр., 2004).

production environment is important as they will reduce the inhalation of potentially dangerous fungal materials and exposure to other mycotoxins that have not yet been studied by biomonitoring but are found in the ambient air. In the case of fungal metabolites with carcinogenic activity (aflatoxins, fumonisins, ochratoxin A, sterigmatocystin), precautionary measures are clearly justified (even at low levels of chronic exposure) as well as mycotoxins with high acute toxicity (HT-2 and T-2, satratoxins).

EXPOSURE TO OCHRATOXIN A

In Germany, Gareis and Meussdoerffer (2000) found increased levels of ochratoxin A (OTA) from 0.13 to 2.6 ng/ml in the blood of brewery workers, the concentrations being higher in October (after grain supply) compared to summer. In the control group, ochratoxin A levels were in the range of 0.07 to 0.91 ng/ml. For workers employed in spice, coffee and cocoa processing operations in Italy, Iavicoli et al. (2002) reported concentrations of ochratoxin A up to 8.15 ng/m³ in the ambient air. In the blood test, the control group ochratoxin A levels varied between 0.03 and 0.95 ng/ml, whereas in the blood of the exposed workers these values were between 0.94 and 3.28 ng/ml. In Norway, Skaug (2003) analyzed ochratoxin A in blood samples of farm workers (n = 106) and non-farm workers serving as controls (n = 104). All 210 blood samples (workers and controls) were found positive for ochratoxin A at levels of 0.02-5.5 ng/ml. The mean OTA in the serum of the workers (0.37 ng/ml) did not differ significantly from that in the control group (0.42 ng/ml). The author concludes that inhalation exposure to farm workers is of minimal importance compared to dietary intake of OTA. Again in Norway, Halstensen et al. (2004) investigate the presence of OTA, *Penicillium spp.* and *Aspergillus spp.* in the dust released during work related to the processing and storage of barley, oats and spring wheat in 84 farms. In the sedimented dust they found ochratoxin A at levels of 2-128 ng OTA/g dust and in the ambient air 2-600 pg OTA/m³ (Table 1). The authors found that, from all the agricultural practices analyzed, only the use of heated tumblers was to a certain extent associated with OTA dust contamination. The work of the grain storage generates an average of 5 times more dust than when it is threshed. Therefore, storage is an important determinant of exposure. Although these are evidence of exposure to OTA at the workplace, it is still unclear whether such exposure has harmful effects (Halstensen et al., 2004).

ЕКСПОЗИЦИЯ КЪМ АФЛАТОКСИН В₁

При работници, заети в мелници за фъстъци, производство на животински фуражи и зърнопреработвателни предприятия, наблюдаваните нива на злокачествени заболявания са били значително по-високи в сравнение с контролните групи или общата популация (Alavanja и съавт., 1987, Olsen и съавт., 1988). Предполагамата причина е високата експозиция към афлатоксините в тези производства. В същото време други причини като пестициди, тютюнопушене, алкохол, не могат да бъдат изключени. Всички тези рискови фактори трябва да се имат предвид в процеса на оценката на риска. Освен това в тези проучвания числото на изследваните работници е твърде малко, за да даде достоверна информация за възможния канцерогенен риск и експозицията не винаги е била определена. Viegas и съавт. (2015a) установяват при 21 работници от общо 28 (75%) от 7 свинеферми в Португалия определени нива на афлатоксин В₁ в кръвта им със стойности от <1 ng/ml до 8.94 ng/ml. Тези концентрации са били значително по-високи в сравнение с контролната група от 30 души, където нивата на афлатоксин В₁ са били <1 ng/ml. Експозицията към афлатоксин В₁ може да бъде директна, когато работниците обработват фуражите за животните, тъй като обикновено фуражите са силно контаминирани с микотоксини. Освен директната експозиция, е възможна и индиректна, когато образуването на микотоксина се наблюдава по време на прибиране, съхранение и транспортиране на фуражите, поради високата температура и влажност. По отношение на охратоксин А не е била намерена статистическа значима разлика между работниците и контролите. Авторите заключават, че в случая се касае за професионална експозиция към афлатоксин В₁. При птицепроизводството Viegas и съавт. (2012) откриват в 59% от общо 31 работници афлатоксин В₁ при нива от <1 ng/ml до 4.23 ng/ml. Токсичният агент не е бил открит в серума на нито един от контролите (30 души). В друго производство по управление на отпадъците също в Португалия всички 41 изследвани работници са имали в кръвта си афлатоксин В₁ с нива от 2.5 ng/ml до 25.9 ng/ml, докато в контролната група от 30 души определените нива са били под границата на откриване на метода (LOD=1 ng/ml). Получените резултати са били 8 пъти по-високи спрямо данните, получени от птиче- и свинепроизводството (Viegas и съавт., 2015b). Тези резултати правят възможно заключението, че работната среда е единственият фактор, който допринася за експозиция на този канцерогенен агент. Това е особено важно, тъй като възможната причинна връзка между професионалната експозиция към афлатоксин В₁ и злокачествените заболявания вече е била наблюдавана в различни работни среди. В Дания Olsen и съавт., (1988) наблюдават повишен риск от рак на черния дроб и рак на жлъчните пътища при експозиция на работници към афлатоксин В₁, които се занимават с обработка на вносни фуражи, силно контаминирани с афлатоксини. Авторите предполагат и връзка между инхалираните афлатоксини и регистрираните повишени нива на тумори на слюнчените жлези и

EXPOSURE TO AFLATOXIN B₁

For workers employed in peanut mills, animal feed and grain processing plants, observed levels of malignancy were significantly higher than controls or the total population (Alavanja et al., 1987, Olsen et al., 1988). The presumed cause is the high exposure to aflatoxins in these industries. At the same time other causes such as pesticides, smoking, alcohol can not be excluded. All these risk factors should be taken into account in the risk assessment process. Furthermore, in these studies, the number of workers surveyed is too small to give credible information about the possible carcinogenic risk and exposure has not always been determined. Viegas et al. (2015a) found that in 21 workers out of a total of 28 (75%) from 7 pig holdings in Portugal, detectable levels of aflatoxin B₁ in their blood with values ranging from <1 ng/ml to 8.94 ng/ml. These concentrations were significantly higher compared to a control group of 30 subjects where levels of aflatoxin B₁ were <1 ng/ml. Direct exposure to aflatoxin B₁ may occur when workers process feed for animals, as feed is usually highly contaminated with mycotoxins. In addition to direct exposure, it is possible and indirect when the formation of mycotoxin is observed during the collection, storage and transport of feed because of high temperature and humidity. With regard to OTA, no statistically significant difference was found between workers and controls. The authors conclude that this is professional exposure to aflatoxin B₁. In the poultry production Viegas et al. (2012) found aflatoxin B₁ at levels from <1 ng/ml to 4.23 ng/ml in 59% of a total of 31 workers. The toxic agent was not found in the serum of any of the controls (30 people). In other waste management operations in Portugal, all 41 workers surveyed had aflatoxin B₁ in their blood at levels from 2.5 ng/ml to 25.9 ng/ml, while in the control group of 30 people the levels were below the detection limit method (LOD = 1 ng/ml). The results obtained were 8 times higher than those obtained from poultry and pig production (Viegas et al., 2015b). These results make it possible to conclude that the working environment is the only contributing factor to exposure to this carcinogenic agent. This is particularly important because the possible causal link between occupational exposure to aflatoxin B₁ and malignancies has already been observed in different working environments. In Denmark, Olsen et al., (1988) observed an increased risk of liver cancer and biliary cancer at exposure of workers to aflatoxin B₁, who are involved in the processing of imported feeds highly contaminated with aflatoxins. The authors also suggest a link between inhaled aflatoxins and registered elevated salivary and multiple myeloma tumors, but consider that these observations

множествената миелома, но считат, че тези наблюдения трябва да бъдат потвърдени в следващи проучвания.

Афлатоксините могат да предизвикат остра токсичност или да действат като канцерогени, тератогени и мутагени. Те са силни хепатотоксини, причиняващи афлатоксикози при хората и животните. В черния дроб се наблюдава некроза, цироза и карциноми и това води до други последствия за здравето. Острите симптоми включват повръщане, коремна болка, белодробен едем, конвулсии, кома и церебрален едем. При хората афлатоксините се разглеждат предимно като агент, предизвикващ рак на черния дроб, макар че съществува риск и за рак на белите дробове при работници, обработващи контаминирано зърно (Kelly et al., 1997). Поради техните мутагенни, тератогенни и канцерогенни свойства, афлатоксините са класифицирани в Група 1, като вещества, канцерогенни за хората (IARC, 1993). Работниците, които са експонирани на афлатоксини, съдържащи се във въздушния прах, са предразположени към поглъщане, трансмукозно абсорбиране и вдишване на афлатоксин B₁ при операции, включващи съхранение, обработка или смилане на контаминирани материали като зърно, отпадъци, фуражи и други (Jargot и Melin, 2013). Авторите описват ефекта на праха като носител на афлатоксин B₁ до зоната на вдишване и устата. Най-нови проучвания (Zhang и съавт., 2014) установяват метаболитно активиране на афлатоксин B₁ в белите дробове дори при ниски концентрации на агента в околния въздух. Следователно белите дробове могат да бъдат също мишена за канцерогенното действие на афлатоксин B₁.

РИСК ОТ ИНХАЛИРАНИ МИКОТОКСИНИ В ОФИСИ И ЖИЛИЩНИ ПОМЕЩЕНИЯ

През последните години микотоксините се разглеждат като токсични агенти, които причиняват вреда на човешкото здраве, вследствие на експозиция при инхалиране в неселскостопанска среда. Информация от най-различни области на научните изследвания се комбинира с анекдотични доклади, които имат за цел откриване на съдебни спорове, включващи искове за дължими щети към „токсичния мухъл“ в закрити помещения. За съжаление сериозни епидемиологични проучвания и прилагане на принципите на доза-отговор липсват. Независимо от ограничените данни за доза-отговор при инхалирането на микотоксини, се правят опити за моделиране на горната граница на дозата в теоретична среда на висока експозиция. Burge (1996) изчислява времето, необходимо за абсорбиране на 1 ng от микотоксина сатратоксин Н при различни нива на експозиция. Но при този модел е включен само един микотоксин и не разглежда доза, при която може да се очаква нежелан ефект. Kelman и съавт. (2004) разширяват подхода на Burge като включват още микотоксини и сравняват нивата на ефекта след *in vivo* експозиция при животни, която се базира на инхалирането на плесенни спори, съдържащи известни концентрации на микотоксини. Тяхното заключение е, че постъпването на микотоксини чрез инхалиране на плесенни спори

should be confirmed in further studies.

Aflatoxins can cause acute toxicity or act as carcinogens, teratogens and mutagens. They are strong hepatotoxins causing aflatoxicosis in humans and animals. The liver has necrosis, cirrhosis and carcinomas, and this leads to other health consequences. Acute symptoms include vomiting, abdominal pain, pulmonary edema, convulsions, coma, and cerebral edema. In humans, aflatoxins are predominantly considered as agents causing liver cancer, although lung cancer is also at risk for workers handling contaminated grain (Kelly et al., 1997). Because of their mutagenic, teratogenic and carcinogenic properties, aflatoxins are classified in Group 1 as carcinogenic substances for humans (IARC, 1993). Workers exposed to aflatoxins contained in airborne dust are predisposed to ingestion, transmucosal absorption and inhalation of aflatoxin B₁ in operations involving the storage, treatment or milling of contaminated materials such as grain, waste, feed and others (Jargot and Melin, 2013). The authors describe the effect of the dust as a carrier of aflatoxin B₁ to the area of inhalation and mouth. Recent studies (Zhang et al., 2014) detect metabolic activation of aflatoxin B₁ in the lungs even at low concentrations of the agent in the ambient air. Therefore, the lungs may also be targeted for the carcinogenic effect of aflatoxin B₁.

RISK OF INHALED MYCOTOXINS IN OFFICES AND RESIDENTIAL PREMISES

In recent years, mycotoxins have been seen as toxic agents that cause harm to human health as a result of inhalation exposure in a non-agricultural environment. Information from a wide range of research fields is combined with anecdotal reports aimed at opening litigation involving claims for damages to the toxic „indoor mold“. Unfortunately, serious epidemiological studies and application of dose-response principles are lacking. Regardless of the limited dose-response data for inhaled mycotoxins, attempts are made to model the upper dose limit in a theoretical high exposure environment. Burge (1996) calculated the time required to absorb 1 ng of mycotoxin Satratoxin-H at different exposure levels. However, only one mycotoxin is included in this model and does not consider a dose at which an undesirable effect can be expected. Kelman et al. (2004) expanded the Burge approach to include mycotoxins and compared the levels of the effect after *in vivo* exposure in animals based on inhalation of mold spores containing known concentrations of mycotoxins. Their conclusion is that the intake of mycotoxins by inhalation of mold spores is ineffective and suggests that mycotoxin intoxication is not the result of exposure to such spores. According to the

е безрезултантно и предполагат, че микотоксиновата интоксикация не следва от експозицията на такива спори. Според авторите такава интоксикация е възможна при изключително високи нива на спорите във въздуха и продължителни периоди на експозиция. Получените резултати са показали, че е много малко вероятно дозата на постъпилите в организма микотоксини от въздуха на жилищни помещения, офиси или училищни стаи, да достигне нива, които да предизвикат остър токсичен отговор, дори при моделираните екстремни условия. При експозиция, която се наблюдава обикновено във видимо плесенясали помещения, възможността за инхалиране на токсични дози от микотоксини, е малко вероятна (Kelman и съавт., 2004).

Епидемиологичните проучвания, които съобщават за връзка между здравните ефекти и експозицията към микотоксини в офиси и жилищни помещения, са ограничени и обикновено не съдържат силни доказателства в подкрепа на тази връзка. Независимо, че съществуват доказателства за връзка между високите нива на инхалирана експозиция или директен контакт с микотоксин-съдържащи плесени или с микотоксини, и демонстративни ефекти върху здравето на хора и животни, достъпната литература не дава убедителни доказателства, че експозицията при нивата, наблюдавани в повечето случаи на плесенясали помещения, е вероятно да доведе до измерими здравни ефекти. Но в случаи на силно плесенясали офиси и жилищни помещения, евакуацията и незабавното почистване е задължително, независимо от рода и вида на идентифицираните плесени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Днес европейските регламенти принуждават работодателите да оценяват риска, резултат от експозицията на работниците към биологични агенти и възможните последиствия като инфекции, сенсibiliзация и токсикологични опасности. Микотоксините обаче не са признати за рискови фактори в повечето професионални среди, които вече са били оценени за риска от експозиция към плесените. Добре известно е, че гъбичките могат да изчезнат в резултат на неблагоприятни условия на външната среда, докато микотоксините все още присъстват, тъй като те са много по-устойчиви на външни въздействия. Този аспект може да доведе в някои случаи до подценяване на експозицията към микотоксини.

Необходими са по-нататъшни изследвания в следните насоки:

- Аналитични методи – стандартизирани процедури и определени методи за събиране и анализ на пробите в работната среда /прах и въздух/ трябва да бъдат разработени, за да е възможно сравняването на данните за разпространение и концентрации на микотоксините. Необходими са сертифицирани чисти субстанции за химическите анализи.
- Токсикология – експериментални изследвания са необходими, за да покажат токсичността на микотокси-

authors, such intoxication is possible with extremely high levels of spores in the air and prolonged periods of exposure. The results obtained have shown that it is very unlikely that the dose of mycotoxins entering the body from living rooms, offices or school rooms will reach levels that will cause acute toxic response, even in the modeled extreme conditions. At exposure, which is usually observed in visible moldy rooms, the possibility of inhalation of toxic mycotoxin doses is unlikely (Kelman et al., 2004).

Epidemiological studies that report on the relationship between health effects and exposure to mycotoxins in offices and residential premises are limited and do not usually contain strong evidence to support this link. Although there is evidence of a link between high levels of inhaled exposure or direct contact with mycotoxin-containing molds or mycotoxins and demonstrative effects on human and animal health, the available literature does not provide convincing evidence that exposure to the levels observed in most cases of moldy rooms is likely to lead to measurable health effects. However, in cases of heavily moldy offices and living quarters, evacuation and immediate cleaning are indispensable regardless of the genus and type of molds identified.

CONCLUSION

Nowadays European regulations force employers to assess the risk resulting from worker exposure to biological agents and possible consequences such as infections, sensitization and toxicological hazards. However, mycotoxins are not recognized as risk factors in most professional settings that have already been evaluated for the risk of exposure to molds. It is well known that fungi may disappear as a result of unfavorable outdoor conditions while mycotoxins are still present as they are much more resistant to external influences. This aspect may in some cases lead to an underestimation of exposure to mycotoxins.

Further researches are needed in the following directions:

- Analytical methods - standardized procedures and specified methods for collecting and analyzing samples in the work environment (dust and air) should be developed to allow for the comparison of the prevalence data and mycotoxin concentrations. Certified clean substances are required for chemical analysis.
- Toxicology - Experimental studies are required to show the toxicity of mycotoxins associated with

ни, свързани с праховите частици, в сравнение с експозиция към чисти субстанции; взаимодействие с други прахови съставки; едновременно експозиция към няколко микотоксина. Като част от такива изследвания трябва да се проучи токсичността при респираторния път спрямо оралния прием.

- Епидемиологични изследвания – трябва да се провеждат сред работниците, обект на респираторна микотоксинова експозиция, с цел проверка за налични индикации за потенциални вредни за здравето ефекти /напр. канцерогенни/.
- Оценка на експозицията – трябва да включва външна и вътрешна експозиция. За външната експозиция са необходими стандартизирани аналитични методи за определяне експозицията на работника в професионалната среда, в която е възможно разпространението на микотоксини. Също е важно да се определи потенциалният пик на нивата на микотоксините, напр. при някои критични операции.
- Методи за биомониторинг – за определяне нивата на микотоксините в човешкото тяло, с цел оценка на респираторния и дермалния прием в работната среда. За интерпретиране на получените данни е необходима повече информация за експозицията на населението от хранителния прием.

От казаното следва, че прогрес в тези насоки може да бъде постигнат чрез интердисциплинарни колаборации.

В България не са правени проучвания върху инхалаторната експозиция към микотоксините при селскостопански работници и в офиси и жилищни помещения. Страната внася зърно, ядки и сушени плодове от тропически и субтропически страни, където условията за образуване на афлатоксини са много благоприятни и е голяма вероятността тези храни да са контаминирани с микотоксини, което означава, че работниците, заети в обработката на такива продукти, могат да са силно експонирани на канцерогенните микотоксини. Нужно е провеждането на периодичен биомониторинг на афлатоксините в биологичните течности на работниците.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alavanja MCR, Malke H, Hayes RB. 1987. Occupational cancer risk associated with the storage and bulk handling of agricultural foodstuff. *J Toxicol Environm Health*, 22: 247-254.
2. Burg WA, Shotwell OL et al. 1981. Measurements of airborne aflatoxins during the handling of contaminated corn. *Am Ind Hyg Assoc J*, 42:1-11.
3. Burge, H. A. 1996. Health effects of biological contaminants. In *Indoor air and human health*, ed. R. B. Gammage and B. A. Berven, 171–178. Boca Raton, FL: CRC Press.
4. Engelhart S, Looock A, Skutlarek D, Sagunski H, Lommel A, Färber H, Exner M. 2002. Occurrence of toxigenic *Aspergillus versicolor* isolates and sterigmatocystin in carpet dust from damp indoor environments. *Appl Environ. Microbiol*, 68: 3886-3890.
5. Gareis M, Meussdoerffer F. 2000. Dust of grains and malts as a source of ochratoxin A exposure. *Mycotox Res*, 16: 127-130.
6. Gerbl-Rieger S, Hoppenheidt K, Mücke W, Wallnöfer P. 1999. Keimemissionen aus Kompostierungs- und Vergärungsanlagen. In: Mücke W (ed) Research projects E32 and E33 commissioned by the Bavarian State Ministry of Regional Development and Environmental Affairs.
7. Halstensen AS, Nordby KC, Elen O, Eduard W. 2004. Ochratoxin A in grain dust—estimated exposure and relations to agricultural practices in grain production. *Ann Agric Environm Med*, 11: 245-254.

particulate matter as compared to exposure to pure substances; interaction with other dust ingredients; simultaneous exposure to several mycotoxins. As part of such studies, respiratory toxicity to oral administration should be investigated.

- Epidemiological studies - should be carried out among workers subject to respiratory mycotoxin exposure to check for available indications of potential adverse health effects (eg, carcinogenic).
- Exposure assessment - should include external and internal exposure. For external exposure, standardized analytical methods are required to determine worker exposure in the professional environment where the spread of mycotoxins is possible. It is also important to determine the potential peak in mycotoxin levels, e.g. in some critical operations.
- Biomonitoring methods - to determine the levels of mycotoxins in the human body in order to assess the respiratory and dermal intake in the working environment. To interpret the data obtained, more information is needed on the exposure of the population to nutritional intake.

It follows from the abovementioned that progress in these guidelines can be achieved through interdisciplinary collaborations.

In Bulgaria no studies have been conducted on inhaled exposures to mycotoxins in farm workers and in offices and residential premises. The country imports grains, nuts and dried fruits from tropical and subtropical countries where conditions for the formation of aflatoxins are very favorable, and there is a high likelihood that these foods are contaminated with mycotoxins, meaning that workers employed in the processing of such products may be highly exposed to carcinogenic mycotoxins. Periodic bio-monitoring of aflatoxins in workers' biological fluids is required.

8. IARC (International Agency for Research on Cancer), 1993. Monographs on the evaluation of Carcinogenic risks to Humans. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Editor. World Health Organization Lyon, France, 599 pp.
9. Iavicoli I, Brera C, Carelli G, Caputi R, Marinaccio A, Miraglia M. 2002. External and internal dose in subjects occupationally exposed to ochratoxin A. *Int Arch Occup Environm Health*, 75: 381-386.
10. Jargot D, Melin S. 2013. Characterization and validation of sampling and analytical methods for mycotoxins in workplace air. *Environ Sci Process Impacts*; 15: 633–44.
11. Kelly JD, Eaton DL, Guengerich FP and Coulombe RJ, 1997. Aflatoxin B1 activation in human lung. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 144, 88-95.
12. Kelman BJ, Robbins CA, Swenson LJ, Hardin BD. 2004. Risk from inhaled mycotoxins in indoor office and residential environments. *Int J Toxicol*, 23: 3-10.
13. Mayer S, Curtui V, Usleber E, Gareis M. 2007. Airborne mycotoxins in dust of grain elevators. *Mycotox Res*, 23 (2): 94-100.
14. Mayer S, Engelhart S, Kolk A et al. 2008. The significance of mycotoxins in the framework of assessing workplace related risks. *Mycotoxin Res*, 24: 151–164.
15. Niewenhuize van JP, Herber RFM, De Bruin A, Meyer PB, Duba WC. 1973. Epidemiologisch onderzoek naar carcinogeniteit bij langdurige low level expositie van een fabriekspopulatie. *T Soc Geneesk*, 51: 754-760.
16. Nordby KC, Halstensen AS et al. 2004. Trichothecene mycotoxins and their determinants in settled dust related to grain production. *Ann Agric Environm Med*, 11: 75-83.
17. Olsen JH, Dragsted L, Autrup H. 1988. Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark. *Br J Cancer*, 58: 392-396.
18. Selim MI, Juchems AM et al. 1988. Assessing airborne aflatoxin B1 during on-farm grain handling activities. *Am Ind Hyg Assoc J*, 59:252-256.
19. Skaug MA, Eduard W, Stormer FC. 2000. Ochratoxin A in airborne dust and fungal conidia. *Mycopathologica*, 151: 93-98.
20. Skaug, MA. 2003. Levels of ochratoxin A and IgG against conidia of *Penicillium verrucosum* in blood samples from healthy farm workers. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 10: 73-77.
21. Smoragiewicz W, Cossette B, Boutard A, Krzystyniak K. 1993. Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings. *Int Arch Occup Environm Health*, 65: 113-117.
22. Sorenson WG, Jones W et al. 1984. Aflatoxin in respirable airborne peanut dust. *J Toxicol Environm Health*, 14: 525-533.
23. Tangni EK, Pussemier L. 2006. Ochratoxin A and citrinin loads in stored wheat grains: Impact of grain dust and possible prediction using ergosterol measurement. *Food Add Contam*, 23:181-189.
24. Thißen R. 2007. Nachweis und Bewertung von Mykotoxinen, insbesondere Aflatoxin, in Bioaerosolen und deren Bedeutung für die pulmonale Exposition an Arbeitsplätzen in Kompostierungsanlagen. Thesis, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH), Aachen.
25. Viegas S et al. 2012. Occupational Exposure to Aflatoxin (AFB1) in Poultry Production. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 75:1330–1340.
26. Viegas S et al. 2015a. Occupational exposure to AFB1 and OTA in swine production. Conference: International Symposium on Occupational Safety and Hygiene 2015, At Guimarães, Portugal.
27. Viegas S et al. 2015b. Occupational co-exposure to several mycotoxins in the waste management setting. Conference: International Conference on Food Contaminants 2015, At Auditório do Infarmed, Portugal.
28. Zhang Z, Lu H, Huan F et al. 2014. Cytochrome P450 2A13 mediates the neoplastic transformation of human bronchial epithelial cells at a low concentration of aflatoxin B1. *Int J Cancer*, 134: 1539–48.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Тери Врабчева, дм,
Национален център по общественото здраве и анализи
София, бул. „Акад. Ив. Гешов“ 15
Тел.: 02 8056 391

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Terry Vrabcheva, MD, PhD,
National Center for Public Health and Analyzes,
Sofia 1431, Akad.Ivan Geshov Blvd No15
phone:+3592 80 56 391

ПРАВЕН АНАЛИЗ НА БЪЛГАРСКОТО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО В ОБЛАСТТА НА РЕГУЛАЦИЯТА НА ДЕЙНОСТТА НА АПТЕКИТЕ ЗА ПЕРИОДА 1903-2016

Христо Бургазчиев¹, Евгени Григоров^{2,3}, Златка Димитрова⁴, Любима Бургазчиева⁵

¹ Медицински колеж, Университет „Проф. д-р Асен Златаров” - Бургас

² Национален център по общественото здраве и анализи

³ Факултет по фармация, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

⁴ Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Кл. Охридски”

⁵ Регионална фармацевтична колегия - Бургас

РЕЗЮМЕ

Целта на настоящата статия е да се направи проследяване на законодателните решения в Р. България в областта на регулацията на фармацевтичния пазар и аптечното обслужване на населението. Основна задача, която авторите си поставят, е да бъдат идентифицирани добри практики, които да послужат за модел при изработване на специфичен, отделен закон за аптеките, способстващ внедряването на новите групи дейности в модерната аптечна практика. Използван е методът на правно-историческото изследване. Направена е съпоставка в дефинирането на аптеките, аптечните складове и дрогерии като здравни заведения, изискванията към квалификацията и уменията на персонала, организацията на работа през различните периоди и тенденциите в развитието на правилата.

Изводи: Съществени различия в общественоекономическото устройство на държавата преди 9.09.1944 г. и след 10.11.1989 г. намират своето отражение в изготвянето и прилагането на специфичната правна рамка на фармацевтичния пазар. Понастоящем е необходима специфична законодателна уредба за устройството и дейността на аптеките, както и за съдържанието и обема от фармацевтични грижи и услуги, предлагани в тях, която да е отделна от регулацията на лекарствените продукти, медицинските изделия и всички други различни дейности, свързани с функционирането на аптеките.

Ключови думи: лекарствено законодателство, аптечна регулация, търговията на едро с лекарствени продукти, дрогерии

LEGAL ANALYSIS OF THE BULGARIAN LEGISLATION IN THE FIELD OF REGULATION OF PHARMACY PRACTICE FOR THE PERIOD 1903-2016

Hristo Burgazliev¹, Evgeni Grigorov^{2,3}, Zlatka Dimitrova⁴, Luybima Burgazlieva⁵

¹ Medical College, University “Prof. Dr. Assen Zlatarov” - Burgas

² National Center of Public Health and Analyses

³ Faculty of Pharmacy, Medical University “Prof. Dr. P. Stoyanov” – Varna,

⁴ Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University „St. Kl. Ohridski”

⁵ Regional pharmaceutical association – Burgas

ABSTRACT

The purpose of this article is to track the legislative settlements in Bulgaria covering the regulation of the pharmaceutical market and the pharmacy services provided to the public. The main task for the authors is to identify good practices which can be used as a model for the formation of a specific separate law for pharmacies, which would facilitate the implementation of the novel groups of pharmaceutical services in the modern pharmacy practice. The method of legal-historical research was used. A comparison has been made between the definition for pharmacies, wholesalers and drugstores as health care facilities, the requirements for staff qualification and skills, the labor organization during the different periods and the trends in the development of rules.

Conclusions: The significant differences in the socio-economic structure of the state before 09.09.1944 and after 10.11.1989 reflect in the elaboration and implementation of the specific legal framework on the pharmaceutical market. Specific legislation on the structure and practice of pharmacies as well as on the content and volume of pharmaceutical care and services separate from the regulation of medicinal products, medical devices and all other activities is currently needed.

Key words: Pharmaceutical legislation, pharmacy regulation, wholesale of medicinal products, drugstores

ВЪВЕДЕНИЕ

Фармацията е един от най-силно регулираните сектори в световен мащаб. Този факт не е валиден само по отношение на стандартите и условията за производство, но и в голяма степен се отнася и за работата на търговците на едро с лекарства и аптеките.

Историческите данни за обособяването на аптеките, като различно от лекарската практика звено, са оскъдни. Известно е, че арабите са едни от първите, разделили работата на фармацевтите и лекарите - в края на VIII век в Багдад е отворена първата аптека. В Европа първите аптеки се появяват в периода между XII и XIV век. Правното отделяне на фармация и медицина става с Палермския едикт на Фредерик II от Хохенштауфен, император на Германия и крал на Сицилия, с който документ са разделени отговорностите на фармацевтите и лекарите и са наложени правила за професионалната им практика.

Към момента, в България дейността на аптеките, които са здравни, а не търговски заведения, е уредена в отделна част от ЗЛПХМ, поради което е необходима законодателна уредба отделно от регулацията на дейностите по разрешаване употребата на лекарствени продукти, реклама, клинични проучвания и други сфери, различни от аптеките.

ЦЕЛ

Правният анализ има за цел да представи регулацията на аптеките в България от Освобождението ни от османско иго, до настоящия момент както по отношение на миналите, така и на сега действащата правна уредба, каквато е практиката в повечето страни по света.

Анализът, направен от авторите, следва да допринесе пряко за постигането на следната специфична цел: изследване на опита и традициите на законодателя в Република България в областта на регулацията на фармацевтичния пазар и аптечното обслужване на населението.

Като вторична задача, която произлиза от целта, авторите си поставят идентифицирането на добри практики, които да послужат за модел при изработване на специфичен, отделен закон за аптеките.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Към момента на изготвяне на анализа дейността на аптеките, които *ex lege* са здравни, а не търговски заведения, е уредена в обособена част от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина 2007 г. /ЗЛПХМ/. Необходимо е оптимизиране и/или прецизиране на разпоредбите в законодателна уредба в аптечния сектор, отделно от регулацията на дейностите по разрешаване употребата на лекарствени продукти, рекламата и клиничните проучвания на лекарства и други сфери на дейност, осъществявани извън аптеките.

INTRODUCTION

Pharmacy is one of the most regulated sectors in the world. This fact is not only valid in terms of manufacturing standards and conditions but also largely relates to the work of wholesalers of pharmaceutical products and pharmacies.

Historical data for the formation of pharmacies as a separate healthcare establishment are scarce. It is known that the Arabs are among the first to divide the work of pharmacists and physicians - the first pharmacy was opened in the end of the VIII century in Bagdad. In Europe the first pharmacies were established between XII and XIV century. The legal separation of pharmacy from medicine was done with the Palermo edict of Frederick II of Hohenstaufen, the Emperor of Germany and the King of Sicily, who issued the document in 1233, the responsibilities of pharmacists and doctors and rules on their professional practice have been separated.

At present, in Bulgaria, the operation of pharmacies which are healthcare facilities and not commercial establishments is regulated in a substantive part of the LMPHM. This is the reason why a separate legislation is needed, apart from the regulation of marketing authorization of medicinal products, advertising, clinical trials and other topics not directly related to pharmacies.

AIM

The current legal analysis aims to present the regulation of pharmacies in Bulgaria since Liberation from Ottoman dominance until nowadays considering the previous as well as the actual legislation, which approach matches the practice in most countries worldwide.

The analysis should contribute directly to the following specific purpose: to study the experience and traditions of the legislator in the Republic of Bulgaria in the field of regulation of the pharmaceutical market and the pharmaceutical services of the population.

The secondary objective deriving from the aim of this analysis is to identify good practices to serve as a model for the elaboration of a specific, separate law on pharmacies.

MATERIALS AND METHODS

At the time of preparation of the analysis, the functioning of the pharmacies, which *ex lege* are healthcare and not commercial establishments, is regulated in a separate part of the Law on Medicinal Products in Human Medicine 2007 (LMPHM). It is necessary to optimize and / or refine the provisions in the legislation in the pharmacy sector separately from the regulation of the activities on the authorization of the use of medicinal products, the advertising and the clinical trials for medicinal products and other fields of activity carried out outside

Посредством сравнителен анализ е представено историческо сравнение на правната уредба на аптеките в България, разделена условно на три времеви периода:

- след Освобождението на България от османско владичество през 1878 г. до 1944 г.,
- периодът на социалистическо управление от 1944 г. до 1989 г.
- годините на прехода след 10.11.1989 г. до сега, както по отношение на миналата, така и по отношение на действащата правна уредба, каквато е практиката в повечето страни по света.

Разгледани са нормативни актове от трите периода с ключов, основополагащ характер при легализиране на дейността в областта на търговията на дребно и едро с лекарства, с акцент върху организацията на аптечната дейност.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

ПРАВЕН АНАЛИЗ – ОТКРИВАНЕ НА АПТЕКИ И АПТЕЧНИ СКЛАДОВЕ. ЗАКОНОВА УРЕДБА

В учебника по история на фармацията с автор проф. Златка Димитрова, отпечатан за пръв път през 1999 г. и преиздаван многократно в съавторство (2003 г., 2010 г., 2016 г.), се разглеждат общите проблеми в развитието на световната и българската фармация. В началото на XIX век в историята на българската медицина се случва изключително значимо събитие – появяват се първите дипломирани медици в страната ни. Всъщност те изпълняват и задълженията на фармацевти, понеже, отдавайки се на лекарската професия, са принудени сами да си приготвят медикаментите. След 1865 г. в сила влиза наредба, одобрена от султанския медицински съвет. Съгласно нейното съдържание желаещите да имат аптеки са задължени да имат диплома за завършено фармацевтично образование. Лицата, които нямат документи за правоспособност, били длъжни да се дипломират в най-кратък срок. Същото изискване е в сила и за медиците, притежаващи аптеки.

След Освобождението, аптечното дело у нас се преустройва по типа на руското аптечно дело. Възприема се концесионната аптечна система – първоначално личната, с права на наследяване и продаваемост, а по-късно личната, с ограничени права.

На 1.II.1879 г. влизат в сила „Временни правила за устройството на медицинското управление в България“. Това е първият санитарен закон, третата част от който, урежда устройството на аптеките в България. Основните принципи, заложили в тези правила, са:

- Откриване на аптека става с разрешение на Медицинския съвет.
- Броят на аптеките е в зависимост от населението - на 8 000 души една аптека, но и в зависимост от по-голяма-

the pharmacies.

Therefore, the analysis aims at presenting a historical comparison of the legal regulations of pharmacies in Bulgaria, conditionally divided into three time periods:

- After the Liberation of Bulgaria from Ottoman domination in 1878 to 1944.
- The period of socialist rule from 1944 to 1989
- The years of transition after 10 Nov1989 up to now. The aim is to review both the past and the current legal framework, similar to what the practice in most countries around the world is.

The following has been considered - legislative acts of the three periods with a key, fundamental character in legalizing the activities in the retail and wholesale of medicines sector, with emphasis on the organization of pharmacy activities.

RESULTS AND DISCUSSION

LEGAL ANALYSIS – ESTABLISHMENT OF PHARMACIES AND WHOLESALE DEPOTS.

In the textbook of History of pharmacy, authored by Prof. Zlatka Dimitrova, printed in 1999 and repeatedly re-published in co-authorship (2003, 2010, 2016), the general problems in the development of pharmacy in the world and Bulgarian are discussed. In the beginning of the 19th century an extremely significant event in the history of Bulgarian medicine occurs - the first medics to graduate in Bulgaria come on the scene. In fact, they also fulfill the duties of pharmacists, because they have to prepare their own medications. After 1865, an ordinance approved by the Sultan Medical Council came into force. According to its content, those wishing to own pharmacies are required to hold a diploma for graduated pharmaceutical education. Persons who do not have qualifications were required to graduate as soon as possible. The same ordinance applied to medical doctors holding pharmacies.

After the Liberation of Bulgaria from the Ottoman domination, pharmacy was restructured according to the Russian pharmacy type. The concession pharmacy system with inheritance and marketability rights was initially adopted. Later on, the personal concession type with limited rights was established.

On 1st February 1879, the „Provisional Rules for the Structure of the Medical Management in Bulgaria“ came into force. This is the first sanitary law. Its third part regulates the structure of pharmacies in Bulgaria. The basic principles set out in these rules are:

- The establishment of a pharmacy is authorized by the Medical Council.
- The number of pharmacies depends on the population – one pharmacy for every 8,000 people. However the

та работа на действащите аптеки.

- Разрешението се дава само на лица със завършено фармацевтично образование или лица, които имат за управител на аптеката лице със съответното образование.

Всички въпроси, засягащи устройството и вътрешното управление на аптеките, правилата за приготвяне и отпускане на лекарствата, начините за ревизиране на аптеките, за санкциите и за аптекарските такси, са уредени в 5 отдела с 45 параграфа.

След първия санитарен закон, показал известни недостатъци, се утвърждават нови санитарни закони – 1882 г., 1888 г., 1903 г., 1929 г., които последователно водят до едно по-голямо усъвършенстване на аптечния статут в България. Последният закон почти без изменения е в сила до 1950 г. Законът за народното здраве (Обн., ДВ, бр. 88 от 6.11.1973 г.) отменя Закона за държавното санитарно аптечно предприятие (Държавен вестник, бр. 138/1947 г.).

Аптеки и дрогерии: правна уредба според Закон за опазване на общественото здраве - ЗООЗ (Обн., ДВ, бр. 287 от 30.12.1903 г.)

Глава XXXIII Аптеки разделя аптеките в Царство България на две основни групи: аптеки при лечебните заведения и амбулаториите и частни аптеки. Разрешение за отваряне на аптека се издава от Върховния медицински съвет /ВМС/ и се утвърждава от министъра на вътрешните работи.

Съществува регулация на броя на аптеките в зависимост от населението в отделните общини /в общината/, а не брой аптеки на определен брой жители общо за страната/, една аптека на 8000 души. От значение за отваряне на нова аптека са както нарастване на населението с $\frac{1}{2}$, оборотът на аптеката, така и брой постъпили рецепти за последните три години (не по-малко от 12 000 средногодишно).

При липса на аптека в дадено населено място се разрешава отваряне на клон на съществуваща в друг град аптека.

Уреден е въпросът с временно отваряне на аптеки в курорти, бани и други местности. Такива могат да съществуват до отваряне на постоянна аптека там. Летен сезон по смисъла на този закон е от 1 май до 15 септември. Филиалните и сезонните аптеки могат да бъдат управлявани от аптекарски помощници.

Правото за отваряне и притежаване на аптека се нарича концесия. Концесия за отваряне на аптека се дава само на фармацевт, получил право на практикуване в страната, български поданик, не по-млад от 25 години, практикувал като аптекар поне две години.

Фармацевтите придобиват право да практикуват след полагане на проверовъчен изпит /Colloquium/, като допуснати до него са тези:

number also depends on the workload of the existing pharmacies.

- The authorization is granted only to pharmaceutical education graduates or persons who have an employee with the relevant education as a manager of the pharmacy

All matters concerning the structure and internal management of pharmacies, the rules for preparing and dispensing medicines, the ways to inspect pharmacies, the penalties and the pharmacy fees are settled in 5 sections with 45 paragraphs.

After the first sanitary law, which has revealed certain shortcomings, new sanitary laws were established - 1882, 1888, 1903, 1929, which in turn lead to a greater improvement of the pharmacy status in Bulgaria. The last law, almost unchanged, was in force until 1950, this is the Law on Public Health (State Gazette, No. 88 of 6 November 1973) repealed the Law on the Public Health Sanitary Enterprise (State Gazette, issue 138/1947).

Pharmacies and drugstores - legislation according to the Public Health Protection Act (Prom., SG 287 / 30.12.1903) PHPA

Chapter XXXIII Pharmacies divides the pharmacies in the Kingdom of Bulgaria into two main groups: pharmacies in the medical establishments and ambulatory and private pharmacies. Permission to open a pharmacy is issued by the Supreme Medical Council (NSC) and is approved by the Minister of Internal affairs.

There is a regulation for the number of pharmacies depending on the population in the individual municipalities /in the municipality and not the number of pharmacies of a certain number of inhabitants for the country/, one pharmacy per 8000 people. The following is taken into consideration for the establishment of a new pharmacy: increase of the population by $\frac{1}{2}$, also the turnover of the pharmacy and the number of prescriptions received for the last three years (not less than 12 000 average per year).

In the absence of a pharmacy in a given settlement opening a branch of a pharmacy existing in another city is permitted.

Also settled is the issue of temporary pharmacies in resorts, SPA resorts etc. Temporary establishments may exist until a permanent pharmacy is opened. Summer season within the meaning of this law is from 1st of May to 15th of September. Affiliate and seasonal pharmacies can be managed by assistant pharmacists.

Authorization to open and own a pharmacy is called "concession". A concession to open a pharmacy is granted only to a pharmacist authorized to practice in the country, who is a Bulgarian citizen not younger than 25 years of age, with experience as a pharmacist of at least two years.

Pharmacists receive authorization to practice after a Colloquium. Those who can sit for such an exam, should:

- които притежават матура от държавна гимназия, признати са за аптекарски помощници и имат две години стаж;
- които са преминали редовно всички семестри и притежават свидетелства, че са държали изпит наравно с местните студенти по фармация;
- които притежават диплом за фармацевт, провизор, аптекар и прочие от държавни фармацевтични училища или институти при университети.

Концесията е лично право с ограничено наследство. Аптекарят може да продаде аптеката си на други аптекари, отговарящи на изискванията на закона, но само след изтичане на 10 години от получаване на концесията. В изключителни случаи Върховният медицински съвет (ВМС) разрешава продаване в по-ранен срок, но това води до загубване на правото на този фармацевт да придобие нова концесия.

Интересен постулат откриваме в текста на чл.139 от ЗООЗ, който изрично посочва за възможни наследници на аптекаря вдовица и малолетни деца. Вероятно продължително време фармацевти са били само мъже. Наследниците са могли да се възползват от концесията за период от 10 години, след което тя се овакантява.

Законът определя аптекарска такса, която се изработва от Върховния медицински съвет и се утвърждава по предложение на Министъра с княжески указ.

Глава XXXIV Дрогерии, ги определя като търговски заведения за продаване на едро на медикаменти по списък, определящ вид и минимални количества, както и уреди с приложение в медицината, индустрията, техниката и занаятите. Разрешението отново се издава от ВМС на фармацевти, български поданици на възраст над 23 години, препоръчани от съответната община, която удостоверява тяхната честност и търговска правоспособност.

Уредена е регулация - собственик на дрогерия не може да притежава аптеки, както и повече от една дрогерия. Утвърден критерий за отстояние от една дрогерия до друга, не по-малко от 200 метра.

Отровни и силнодействащи лекарства и вещества могат да бъдат внасяни и продавани само от аптекари и дрогеристи срещу надлежни документи. Тези продажби се описват в специални книги, предвидени в съответните правилници.

Правилникът за реда по управлението на частните аптеки, издаден на основание чл.169 от ЗООЗ, (Обн., ДВ, бр. 1 от 1905 г.) до голяма степен съответства на сега действащата Наредба № 28 от 9.12.2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти /Издадена от министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 109 от 23.12.2008 г./.

Строителните изисквания касаят само вида и броя на помещенията, без норма за площ. Помещенията са рецептурно, складово, лабораторно, изба, стая за дежурния фармацевт. Аптеки в градове с население до 6000 души

- hold a high school degree, should be recognized as pharmacist assistants and have two years of practical experience.
- have attended and passed all semesters regularly and should hold a certificate to prove that they have passed an exam on an equal basis with local pharmacy students.
- hold a diploma for a pharmacist, supervisor, community pharmacist and others from state pharmaceutical schools or institutes at universities.

The concession is a personal right with limited inheritance. The pharmacist may sell his pharmacy to other pharmacists who meet the requirements of the law but only after 10 years after the concession is granted. In exceptional cases, the Supreme Medical Council would allow for sale at an earlier date, but this would lead to losing pharmacist's right to acquire a new concession.

An interesting postulate is found in the text of Art. 139 of the Public Health Protection Act, which explicitly mentions the possible heirs of the widow and minor children of the pharmacist. Perhaps for a long time pharmacists were male only. The heirs were able to use the concession for a period of 10 years, after which it was vacated.

The law establishes an apothecary fee, which is produced by the Supreme Medical Council and is approved on a proposal of the minister with a princely decree

Chapter XXXIV Drugstores defines them as commercial establishments for the wholesale of drugs according to a list specifying the type and minimum quantities, as well as appliances with application in medicine, industry and crafts. The permit is issued again by the Supreme Medical Council to pharmacists, Bulgarian subjects aged over 23, recommended by the respective municipality, which acknowledges their honesty and commercial capacity.

Regulation was issued that a drug dealer/wholesaler cannot own pharmacies as well as more than one drugstore. Approved criteria for distance from one drugstore to another is not less than 200 m.

Toxic and strong acting drugs and substances can only be imported and sold by pharmacists and drugstores against proper papers. These sales are described in the special books provided for in the relevant regulations.

The Rules for the Management of Private Pharmacies issued on the basis of Article 169 of the Public Health Protection Act (promulgated, SG, issue 1 of 1905) corresponds to a great extent to the current Ordinance No. 28 of 9.12.2008 on the appliance, order and the organization of the operation of pharmacies and the nomenclature of medicinal products /issued by the Ministry of Health, prom., SG, no. 109 of 23 December 2008 /

The construction requirements only concern the type and number of premises, without a limit for space. The premises are prescription room, warehouse, laboratory, cellar, room for the pharmacist on duty. Pharmacies in cities with up to 6,000 people can have three compartments – prescription room, storage and laboratory. Requirements for the ordering of substances are set – they should be in

могат да разполагат с три отделения - рецептурно, складово и лабораторно. Изисквания относно подредбата на веществата - по азбучен ред, като в аптеката трябва да има всички лекарства от фармакопееята.

ВМС одобрява фармакопея, в която са включени разрешени за употреба вещества и медикаменти. Разрешено е приготвяне на лекарства по други фармакопеи, ако лекарят е изписал в рецептата изрично например *Pharmacopoea gallica*.

Според Правилника не е разрешена реклама, която посочва, че една аптека има по-добри лекарства или че продава по-евтино от аптекарската такса.

Приготвяне и отпускане на лекарства по рецепти, изписани от лекар, се извършва само от правоспособни аптекари и аптекарски помощници, поради което е задължително в аптеките да присъства правоспособно лице. Отпускане на отровни лекарства става само по рецепти. Аптекарите нямат право да лекуват, освен при спешни случаи.

Лекарите са длъжни да пишат рецепти на чист лист, четливо и без съкращения, забранено е писане от двете страни на листа, изписва се на латински съгласно фармакопееята. Отговорността за допусната грешка при отпускане на лекарството поради нечетлива рецепта е и на лекаря, и на фармацевта.

Аптекарят е длъжен да номерира изпълнените рецепти, да ги оцени и да се подпише. Издадените в аптеката копия носят печат и се пазят три години.

Правилникът предвижда и ред за разрешаване на нови, неразрешени в страната лекарства.

Управителят на аптеката може да остави за свой заместник в срок до 30 дни аптекарски помощник, но над този срок трябва да го замени дипломиран фармацевт.

Към правилника са приложени два списъка: Списък I на специалитетите и минералните води, разрешени да се внасят и продават в аптеките и Списък II на лечебните и други вещества, позволени да се продават в дюкяните.

Непосредствено след 9.IX.1944 г. /на 20 септември 1944 г./ се създава Национален комитет на аптекарите в България към Отечествения фронт с главна задача „да представлява цялото аптекарско съсловие, да работи за обединението на всички негови членове в една единна професионална общност и да постави тази организация в услуга на държавната власт за осъществяване на политиката ѝ в областта на аптечното дело“. Постепенно при новосъздадените обществено-политически условия назрява идеята за ликвидиране на частната концесионна аптечна система. За тази цел през 1945 г. се гласува изменение в текста на чл.254 в Закона за народното здраве, според което единствено МНЗ има право да открива аптеки. По такъв начин частната концесионна аптека се ликвидира.

an alphabetical appearance. The pharmacy should have all the pharmacopoeia drugs.

The Supreme Medical Council approves a pharmacopoeia consisting of authorized substances and medicaments. Preparations of different pharmacopoeias are allowed if the physician has stated it in the prescription, for example, *Pharmacopoeia Gallica*.

According to the Rules, advertising is not permitted in a manner indicating that the community pharmacy has better medicines or lower pharmacy tax.

The preparation and dispensing of medicines, prescribed by a doctor, is performed only by licensed pharmacists and pharmacy assistants, so it is obligatory that an authorized person is present at the pharmacy. The dispensation of poisonous drugs is done only with special prescriptions. Pharmacists do not have the right to treat, except in case of emergencies.

Doctors are required to write prescriptions on a clean sheet, legible and without abbreviations, writing on both sides of the leaf is forbidden. The prescription should be written in Latin according to the pharmacopoeia. The responsibility for the error of drug release due to an imprecise prescription is both for the physician and the pharmacist.

The pharmacist is obliged to number the recipes for which medication has been dispensed, evaluate and sign them. The copies delivered to the pharmacy are stamped and archived for three years.

The regulation also includes a procedure for the authorization of new, unauthorized medicines in the country.

The manager of the pharmacy can be replaced for up to 30 days by an assistant pharmacist. If this period is surpassed a graduated pharmacist should replace the manager in case of such a prolonged absence.

Two lists are attached to the Regulations: List I of specialties and mineral waters allowed to be imported and sold in pharmacies and List II of medicinal and other substances allowed to be sold in shops.

Immediately after September 9, 1944 / on September 20, 1944/, a National Committee of Pharmacists in Bulgaria was established as a part of the Fatherland Front (OF) political coalition, with the main task of representing the whole profession. Its purpose was to work for the unification of all its members in a single professional community and to place this organization at the service of the state authority as to implement its policy in the field of pharmacies. Gradually, in the newly created socio-political conditions, the idea of termination of the private concession pharmacy system began to win more and more ground. To that end, in 1945, an amendment to the text of Article 254 was passed in the Law on Public Health, according to which the Ministry of Public Health alone has the right to open pharmacies. Thus the private concession pharmacy was liquidated.

Аптеки и аптечни складове - правна уредба според Закона за държавно-санитарно аптечно предприятие /ЗДСАП/ 1947 г. Закон за народното здраве от 1973 г.

Изменението на чл.254 от Закона за народното здраве през април 1945 г. създава условия за организиране и навлизане на държавния сектор в областта на лекарство-снабдяването на населението. Отнема се правото на частни лица да откриват аптеки, което ликвидира частната концесионна система в България. Единствено Министерството на народното здраве /МНЗ/ има право да открива аптеки, като само в определени случаи това право е можело да се прехвърли на общините. В края на 1946 г. МНЗ притежава 20 държавни аптеки в градовете и 100 аптеки при участъковите здравни служби в селата.

На основание ПМС №32/8.IV.1949г. (ДВ бр.95/1949г.) всички частни аптеки в страната се отчуждават в полза на Държавното санитарно-аптечно предприятие (ДСАП).

При Министерството на народното здраве според Закона за държавно-санитарно аптечно предприятие се създава отделно юридическо лице, с цел производство, търговия, внос, износ и разпределение на санитарни материали и лекарства, билки, дроги, медицински, зъболекарски и аптечни уреди. То е единственото предприятие за снабдяване на болнични и аптечни заведения с необходимите материали. Откриването на нови аптеки става само след разрешение на министъра на народното здраве. В закона е записан текст за поощряване на научните изследвания в областта на фармацията. Дава се право на Министерски съвет по искане на министъра на народното здраве да отчужди в полза на ДСАП едно-родни частни или единични дружества, кооперативни предприятия и санитарни заведения.

Аптеките са категоризирани според годишния си стокооборот и рецептурните им номера на пет основни категории. Категорията на аптеката има значение при определяне на броя и площта на изискуемите помещения и персонала. Категориите са от 5-та (най-ниска) до 1-ва (най-висока) с годишен стокооборот от 15 000 до 200 000 лв. Тези които са над 200 000 лв. са обособени в друга, специална категория. В аптеки 5-та и 4-та категория са изпълнени до 16 000 рецептурни номера, в аптеки 3-та категория – 17 000, а в аптеки 2-ра и 1-ва категория – 18 000. В аптеки при стационарни лечебно-профилактични заведения се изпълняват 20 000 бр. рецептурни номера. Градски аптеки 1-ва категория имат стокооборот 45 000 лв. От 2-ра до 5-та категория – 40 000 лв. оборот от продажба на лекарствени средства без рецепта. Селски аптеки - 35 000 лв.

Със заповед на министъра на народното здраве и социалните грижи от 1960 г. са утвърдени строителни норми за аптеките. За аптеки 1-ва и 2-ра категория се изискват 8 помещения с обща площ 130 кв.м. Категория 3-та и 4-та - осем помещения с площ 100 кв.м. Пета категория

Pharmacies and wholesale depots - legal regulations according to the Law on State Sanitary Physical Enterprise / LSSPE / 1947 Public Health Act 1973

The amendment to Article 254 of the Law on Public Health in April 1945 creates the conditions for the organization of the public sector in the field of drug supply to the population. The right of private individuals to open pharmacies is denied. This liquidates the private concession system in Bulgaria. Only the Ministry of Public Health (MPH) has the right to open community pharmacies and only in certain cases could this right be passed on to the municipalities. At the end of 1946, the MPH owns 20 state pharmacies in the cities and 100 pharmacies at district health services in the villages.

On the basis of Decree of the Council of Ministers №32 /8 Apr 1949 (State Gazette No. 95/1949) all private pharmacies in the country are expropriated in favor of DSAP - state-sanitary pharmacy enterprise.

In the Ministry of Public Health, a separate legal entity is created under the Law on State-sanitary pharmacies with the purpose to produce, trade, import, export and distribute sanitary materials and medicines, herbs, drugs, medical, dental and pharmacy appliances. Additional task under its jurisdiction is the specifics of supply to hospitals and pharmacies with the necessary materials. The establishment of new pharmacies happens with the permission of the Minister of Public Health. Research in the field of pharmacy is encouraged. The Council of Ministers is entitled, at the request of the Minister of Public Health, to alienate in favor of DSAP homogeneous private or single companies, cooperative enterprises and sanitary facilities

Pharmacies are categorized according to the annual turnover and prescription numbers of five major categories. The pharmacy category is important in determining the number and area of the required premises and staff. The categories are from the 5th to the 1st with an annual turnover from 15 000 to 200 000 BGN and over 20000 BGN - a special category. In pharmacies of the 5th and 4th category, 16 000 prescriptions were dispensed, in the 3rd category pharmacies - 17 000, and in the 2nd and the 1st category pharmacies - 18 000. In the pharmacies at the stationary medical and prophylactic establishments 20000 prescriptions are dispensed. City pharmacies of the 1st category have a turnover of 45 000 BGN 2nd to 5th category - 40 000 BGN turnover from the sale of non-prescription drugs, rural pharmacies - 35 000 BGN.

By the order of the Minister of Public Health and Social Care of 1960, the building regulations for the pharmacies were approved. For 1st and 2nd category pharmacies, 8 premises with a total area of 130 square meters were required. Category 3 and 4 rooms with an area of 100 square meters. Fifth category 4 rooms with an area of 70 m. The premises were: reception-isolation,

4 помещения с площ 70 кв.м. Помещенията са: приемно-изолационно, рецептурно, асистентско, асептична стая с предверие, лаборатория, канцелария, складови помещения и избени помещения.

Изискванията към аптечния персонал са приети с ПМС 150/15.06.1960 г. Управител на аптека 1-ва категория трябва да има стаж десет години, 2-ра – осем, 3-та – шест, 4-та – четири години и 5-та – две години.

В Закона за народното здраве 1973 г., в глава Десета, Аптечно дело, е уредено снабдяването на населението с лекарства и диагностични средства, билки, медицинска техника и санитарни материали.

Търговци на дребно - аптеки и търговци на едро с лекарствени продукти според ЗЛСАХМ от 1995 г.

В ДВ бр.36/18.04.1995 г. е обнародван Закона за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина /ЗЛСАХМ/. С този закон се уреждат условията и редът за разрешаване и контрол на производството, регистрацията, клиничните изпитвания, употребата, вноса, износа, търговията на едро и дребно в страната с лекарствени средства, предназначени за хуманната медицина.

Видовете аптеки, дефинирани в него, са: аптеки при лечебните заведения и открити аптеки за обслужване на населението, вкл. билкови аптеки и такива за приготвяне на лекарствени форми по магистрална и фармакопейна рецептура.

Право да откриват аптека имат фармацевти или търговски дружества и кооперации, собственост на фармацевти, общини и болници, като ръководител на аптеката задължително е фармацевт с образователно-квалификационна степен магистър.

Ограничения са поставени по отношение на стаж по специалността - една година за ръководител на открита аптека и две години за ръководител на болнична аптека и аптечен склад за търговия на едро с лекарствени средства. Магистър-фармацевт на възраст над 70 години не може да бъде ръководител на аптека.

Фармацевти, които участват в търговски дружества или кооперации, или работят в държавни и общински аптеки, нямат право да откриват частни аптеки.

Право да упражняват професията имат фармацевти, които са завършили висше фармацевтично образование и не са прекъсвали упражняването на професията за повече от 5 (пет) години. Граждани на други държави придобиват право да упражняват професията след признаване на професионалната квалификация от министъра на образованието и науката.

Производители на лекарствени средства и търговци на едро не могат да имат собствени аптеки.

Общини с население над 5000 души, в които няма аптека, са задължени да открият такава.

prescription room, additional premises, aseptic room with antechamber, laboratory, office, storage rooms and basements. The requirements for the pharmacy personnel were adopted by Decree of the Council of Ministers No 150 / 15.06.1960. Pharmacy manager of the 1st category must have ten years of service, 2nd, eight, 3rd, sixth, fourth and four years, Two years.

In the Law of Public Health of 1973, chapter Ten Pharmacy is regulated the supply of the population with medicines and diagnostics, herbs, medical equipment and sanitary materials

Retailers-pharmacies and wholesalers of medicinal products according to The Law on Medicines and Pharmacies in Human Medicine 1995

In the State Gazette, issue 36 / 18 Apr 1995, the Law on Drugs and Pharmacies in Human Medicine was promulgated. Law on control of narcotic substances and precursors. Prom., SG, No. 30 of 02 Apr 1999.

This law regulates the conditions and procedure for authorizing and controlling the manufacturing, registration, clinical testing, use, import, and export, wholesale and retail trade in the country with medicinal products for human medicine.

The types of pharmacies are: pharmacies in the medical establishments and open pharmacies for servicing of the community, including herbal pharmacies and those for the preparation of pharmaceutical forms according to the magistral and pharmacopoeial formulations.

The right to open a pharmacy is entitled to pharmacists or commercial companies and cooperatives owned by pharmacists, municipalities and hospitals have the right to open a pharmacy, and the pharmacy manager is a pharmacist with a master's degree in Pharmacy.

Limitations have been made in respect of a traineeship in the specialty - one year as head of an open pharmacy and two years as a head of a hospital pharmacy and a pharmacy store for wholesale drug trade. A Master of Pharmacy aged over 70 cannot be the head of a pharmacy.

Pharmacists who participate in commercial companies or cooperatives or work in state and municipal pharmacies are not allowed to open private pharmacies.

The right to practice the profession has pharmacists who have completed higher education in pharmacy and have not interrupted the practice for more than 5 years. Citizens of other countries acquire the right to practice the profession after recognition of the professional qualification by the Minister of Education and Science.

Manufacturers of medicines and wholesalers cannot have their own pharmacies

Municipalities with a population of over 5,000 people

На територията на държавни и общински здравни заведения могат да се откриват само общински аптеки.

Аптеки, помещаващи се в жилищни сгради, могат да получат разрешение само след представяне пред Съвета по аптечно дело на писмено разрешение от собствениците.

Разрешение за откриване на аптека се издава от министъра на здравеопазването, след направено предложение от Съвета по аптечно дело.

Лекари, стоматолози, фелдшери и медицински сестри не могат да приготвят и продават лекарствени средства. Когато в населеното място няма аптека, лекарят или фелдшерът могат да съхраняват и продават лекарствени средства само в готови лекарствени форми, по реда на ЗЛСАХМ.

Помощник-фармацевти могат да работят в аптеки като извършват продажби под контрол на фармацевт на лекарствени средства, за които не е задължително лекарско предписание.

Помощник-фармацевти не могат да бъдат ръководители на аптека, с изключение на случаите, когато в населеното място няма открита аптека, ръководена от фармацевт и при условие, че имат две години стаж по специалността.

Забранена е продажба на лекарства посредством автомати.

Дрогерии не съществуват като понятие в ЗЛСАХМ.

Търговията на едро с лекарствени средства се извършва от лица, които получават разрешение от министъра на здравеопазването по предложение на Специализиран държавен орган за контрол върху лекарствените средства /ДКЛС/. Разрешенията са пълни и частични за срок от 5 или 1 година.

Правна уредба на фармацевтичен пазар съгласно ЗЛПХМ от 2007 г.

Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина /ЗЛПХМ/ е обнародван в Държавен вестник, бр. 31 от 13.04.2007 г. Той урежда условията и реда за разрешаване употребата или регистрацията на промишлено произведени или произведени по метод, включващ промишлен процес, лекарствени продукти, предназначени за хуманната медицина; разрешаване производството и вноса на лекарствени продукти и на активни вещества; разрешаване и провеждане на клинични изпитвания; търговията на едро и на дребно с лекарствени продукти; паралелен внос на лекарствени продукти; рекламата на лекарствени продукти; проследяване на безопасността на пуснатите на пазара лекарствени продукти; класификацията за начина на предписване и отпускане на лекарствените продукти; контрола на производството и вноса, на търговията на едро и дребно, провеждането на клинични изпитвания, на рекламата и на системата за проследяване безопасността на пуснатите на пазара лекарствени продукти; ценообразуването на лекарствените продукти; изготвянето на позитивен лекарствен списък.

who do not have a pharmacy are obliged to open one.

On the territory of state and municipal health establishments only municipal pharmacies can be opened

Pharmacies housed in residential buildings can only be authorized after submission of a written permission from the owners to the Pharmacy Council.

Authorization to open a pharmacy is issued by the Minister of Health, following a proposal made by the Pharmacy Council.

Doctors, dentists, paramedics and nurses are not allowed to prepare and sell medicines. Where in the settlement there is no pharmacy the doctor or the paramedic may store and sell medicinal products only in ready-to-use pharmaceutical forms in accordance with this law.

Assistant pharmacists may work in pharmacies and they can sell medicines only under the control of a Master of Pharmacy. These professionals can only sell over the counter medications.

Assistant pharmacists may not be managers of a pharmacy except the cases where there is no pharmacy managed by a pharmacist in the settlement and provided they have two years' experience in their specialty.

Drugs sale through automated devices is forbidden.

Drugstores do not exist as a concept in the Law on Medicines and Pharmacies in Human Medicine.

Wholesale of pharmaceuticals is carried out by persons who are authorized by the Minister of Health at the proposal of the Specialized State Drug Control Authority. Permissions are complete and partial for a period of 5 or 1 year.

Legislation on pharmaceutical market under LMPHM 2007

Law on Medicinal Products in Human Medicine (LMPHM), (State Gazette, issue 31 of 13 Apr 2007). This law regulates the conditions and procedures for authorizing the use or registration of medicinal products for human use which are manufactured in a factory or which are manufactured using a process involving an industrial process; it authorizes the manufacture and import of medicinal products and active substances; it authorizes and conduct of clinical trials; it authorizes wholesale and retailing of medicinal products; Parallel import of medicinal products; it authorizes advertising of medicinal products; it regulates monitoring the safety of medicinal products placed on the market; it regulates the classification of the prescription and dispensation of medicinal products; it regulates the control of production and import, wholesale and retail trade, clinical trials, advertising and the safety traceability system of marketed medicinal products; it regulates the pricing of medicinal products and finally it regulates the preparation of a positive list of medicinal products

За първи път се появява текст, уреждащ паралелен внос и износ, предвид току що настъпилото членство на Република България в ЕС.

Търговия на едро с лекарствени продукти могат да извършват физически и юридически лица, притежаващи разрешение за тази дейност, издадено от регулаторен орган на съответната държава членка.

Съществен нов момент в ЗЛПХМ касае лицата, имащи право да открият аптека. Според разпоредбите в него „право да извършва търговия на дребно с лекарствени продукти, като открие аптека, има само магистър-фармацевт, регистриран като търговец по смисъла на Търговския закон - едноличен търговец или еднолично дружество с ограничена отговорност, по законодателството на държава членка или на държава от Европейското икономическо пространство“. В предмета на дейност на търговеца задължително се вписва осъществяването само на търговия на дребно с лекарствени продукти.

За съжаление по-късно разпоредбата на чл.222 беше изменена до степен, заличаваща напълно етичния модел при откриване на аптеки и даваща право да извършва търговия на дребно с лекарствени продукти на всяко физическо или юридическо лице, с единственото ограничение да открие не повече от 4 аптеки.

Право да открият аптека за задоволяване на собствените си нужди имат лечебните заведения по чл. 5 от Закона за лечебните заведения, които осъществяват болнична помощ, лечебните заведения за болнична помощ; центрове за психично здраве, центрове за кожно-венерически заболявания и комплексните онкологични центрове; хосписите със стационар по чл. 10, т. 5 от Закона за лечебните заведения.

В населено място, на чиято територия няма открита аптека, право да извършва търговия на дребно с лекарствени продукти има лице по чл. 222, което е сключило трудов договор или договор за управление на аптеката с помощник-фармацевт или с магистър-фармацевт с по-малко от една година трудов стаж.

Магистър-фармацевтът е длъжен да изпълни издадено лекарско предписание, включително и за лекарствени форми, приготвени по магистрална и фармакопейна рецептура. Помощник-фармацевтът може да извършва всички дейности по чл. 219, ал. 1 в присъствието и под контрола на магистър-фармацевт, с изключение на: отпускане на лекарствени продукти по лекарско предписание, контрол и даване на консултации.

За първи път с този закон се урежда дейността на дрогериите, но законодателят ги определя като обекти, с право да продават лекарствени продукти с режим на предписване „без лекарско предписание“ и ръководени от медицински специалисти - фелдшери, медицински сестри, помощник-фармацевти и др.

Въвежда се ограничение на правата на общините да откриват аптеки, като единствено в населени места, в кои-

For the first time there is a text regulating parallel import and export in view of the recent membership of the Republic of Bulgaria in the EU.

Wholesale trade in medicinal products may be carried out by physical or legal entities authorized to do so by a regulatory body of the Member State concerned.

A new milestone in LMPHM concerns the persons who have the right to open a pharmacy. Only a Master of Pharmacy has the right for medicinal products retail by opening a pharmacy. Only a Master of Pharmacy can open a pharmacy. This person should be registered as a trader within the meaning of the Commercial Law - a sole trader or a limited liability company Responsibility under the law of a Member State or of a State of the European Economic Area. Only the retail of medicinal products is included in the scope of the trader's business. Unfortunately, later, the provision of Article 222 was amended to the extent that it completely deleted the ethical model when opening pharmacies and it allowed the authorizing of the retail trade of medicinal products to any physical or legal entities with the sole limitation of establishing not more than 4 pharmacies.

Right to establish a pharmacy to meet their own needs have the following medical establishments under Art. 5 of the Law for the medical establishments providing hospital care: the medical institutions for hospital care; mental health centers, centers for skin-venereal diseases and complex oncology centers; Hospices with a stationary under Art. 10, item 5 of the Medical Facilities Act.

In a settlement on whose territory there is no open pharmacy, the right to carry out retailing of medicinal products has a person under Art. 222 who has entered into a contract of employment or a contract for the management of the pharmacy with a Bachelors of Pharmacy or a Master of Pharmacy with less than one year of practical experience.

The Master of Pharmacy is required to comply with a prescribed prescription, including formulations prepared on a magistral and pharmacopoeial prescription. The Bachelors of Pharmacy may perform all activities under Art. 219, para. 1 in the presence and under the control of a Master of Pharmacy, with the exception of: prescription, control and counseling.

For the first time this law regulates the activity of the drugstores, but the legislator defines them as sites with the right to sell over the counter drugs and managed by medical specialists - paramedics, nurses, Bachelors of Pharmacy, etc.

A limitation of the rights of the municipalities to open pharmacies is introduced. Only settlements where there is no pharmacy opened can have a pharmacy owned by the respective municipality through a sole municipal commercial company. The latter can own the

то няма открита аптека, съответната община чрез еднолично общинско търговско дружество, след сключване на трудов договор или договор за управление на аптеката с магистър-фармацевт, може да притежава аптека.

Разрешение за откриване на аптека се издава от изпълнителния директор на Изпълнителна агенция по лекарствата, София, след мотивирано предложение от Висш съвет по фармация.

ОЦЕНКА НА СИТУАЦИЯТА В БЪЛГАРИЯ И ИЗВЕЖДАНЕ НА РАМКА ЗА ЗАКОНОДАТЕЛНИ ПРОМЕНИ

pharmacy only after creating a contract of employment or a pharmacy management contract with a Master of Pharmacy.

License to open a pharmacy is issued by the Executive Director of the Bulgarian Drug Agency after a motivated proposal by the Higher Pharmacy Council.

ASSESSMENT OF THE SITUATION IN BULGARIA AND DEVELOPING A FRAMEWORK FOR LEGISLATIVE CHANGES

№ по ред / Number	Година на приемане / Year	Видове аптеки според собствеността					Критерии за откриване на аптека				Ръководител аптеки-изисквания за заемане на длъжност			Строителни изисквания за помещение на аптека			
		Types of pharmacies according to the owner					Criteria for the establishment of a pharmacy				Manager of the pharmacy- job qualifications			Building requirements for pharmacy premises			
		Частни / Private	Държавни / State	Общински / Community	Аптеки при лечебни заведения / Pharmacies in the medical establishments	Религиозни храмове и НПО / Religious temples and NGOs	Демографски / Demographic	Географски / Geographic	Номенклатура / Nomenclature	Дейности / Services	Образование висше фармацевтично / Pharmaceutical higher education	Възраст / Age	Стаж / Work experience	Площ / Space	Помещения / Premises	Обзавеждане / Furnishing	Специфични изисквания / Specific requirements
1	1903	+	–	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	–
2	1929	+	–	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	–
3	1973	–	+	–	+	–	+	–	+	+	+	–	+	+	+	+	–
4	1995	+	+	+	+	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	–
5	2007	+	+	+	+	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+	+
6	2016	+	+	+	+	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+	+

От приемането си до сега ЗЛПХМ 2007 г. е претърпял 23 /двадесет и три/ изменения.

Напълно е променен духът на закона: заличен е етичният модел „един фармацевт-една аптека“, липсва каквато и да било форма на регулация на брой аптеки като демографски, географски критерии и изисквания за обем на предлаганите фармацевтични услуги, занижени са изискванията за заемане на длъжност ръководител аптека, неясни са правомощията на помощник-фармацевтите и присъствието на друг вид неквалифицирани служители в аптеките.

ИЗВОДИ

Многократната промяна на уредбата в никакъв случай не създава стабилитет и защита на правата и интересите на фармацевтите и пациентите.

Since its adoption until now, LMPHM 2007 has undergone 23 /twenty-three / amendments.

The spirit of the law has been completely changed: the ethical model „one pharmacist-one pharmacy“ is removed. There is no regulation of the number of pharmacies considering factors such as demographic, geographic criteria and volume requirements for the pharmaceutical services offered, the requirements for generic substitution. There is also lack of regulation regarding the status of the pharmacy manager, the non-regulated and not clearly defined extent of service that can be provided by Bachelors of Pharmacy and the presence of other unqualified employees in pharmacies.

CONCLUSION

In no way do the many amendments of the legislation create stability and protection of the rights and interests of both pharmacists and patients.

Причините са няколко:

- На първо място, напълно е променен духът на закона: заличен е етичният модел „един фармацевт-една аптека“.
- На второ място, липсва каквато и да било форма на регулация на брой аптеки като демографски и географски критерии.
- Липсват изисквания за обем на предлаганите фармацевтични услуги.
- Занижени са изискванията за заемане на длъжност ръководител аптека.
- Липсва подробна уредба на правомощията на помощник-фармацевтите и присъствието на друг вид неквалифицирани служители в аптеките.

Без решаването на всички гореизложени проблеми, лекарствоснабдяването и предоставянето на фармацевтични грижи по-скоро ще застраши правата и интересите на участниците в процеса, отколкото да ги облекчи.

Необходима е единна и последователна нормативна уредба, която да обезпечава сигурното упражняване на професията фармацевт и да защитава правата на пациентите. Нормативната уредба следва да регулира адекватно установените проблеми, съобразявайки се със законовия подход на регулиране на обществените отношения в областта на аптечното обслужване на населението.

КНИГОПИС / REFERENCES:

1. Апостолов, М. История на медицината и социалното дело, С., БАН, 1994
2. Боева, А. Проблеми на фармацията, С., 1982
3. Бургазлиев, Хр. и Зл. Димитрова. Възникване и развитие на аптечното обслужване на населението в Бургаски окръг, Бургас, Дайрект Сървисиз ООД, 2016
4. Димитрова, Зл. Въведение в специалността, С., Мед и физк., 1990
5. Димитрова, Зл., К. Андреевска, С. Георгиев, Д. Димитров. История на фармацията. С., УИ „Св. Климент Охридски“, 2010
6. Димитрова, Зл. и И. Гетов. Основи на аптечната практика и бизнес. София, УИ „Св.Климент Охридски“, 2009
7. Николчев, К. Материали за историята на аптечното дело в България, С., 1939

Адрес за кореспонденция:

Маг. фарм. Христо Бургазлиев
Медицински колеж
Университет „Проф. д-р А. Златаров“ Бургас
e-mail: hristo.burgazliev@abv.bg

There are several reasons:

- First, the spirit of the law has completely changed: the ethical model „one pharmacist-one pharmacy“ was removed.
- Secondly, there is no regulation of the number of pharmacies such as demographic, geographical criteria
- There are no requirements for the variety of pharmaceutical services offered
- The requirements for employing a person for the position of pharmacy manager are not being kept strictly
- There is no detailed regulation of the extent of service provided by the Bachelors of Pharmacy. There is also no such regulation for the presence of other unqualified employees in pharmacies

Without solving all of the above problems, the drug delivery and the provision of pharmaceutical care will rather threaten the rights and interests of the participants in the process than to relieve them.

There is a need for a unified and consistent regulatory framework to ensure the safe practicing of the profession of the pharmacist and the protection of patients' rights. The legislation should adequately address the problems identified, taking into account the legal approach of regulation of public relations in the field of the pharmacy services provided to the population.

8. Салчев, П. Социална медицина и здравен мениджмънт. С., Електронен учебник, Дилиджентис ЕООД, 2007
9. Костов, Е., Е. Григоров, В. Белчева, П. Христова. Преглед на историческите аспекти при развитието на клиничните изпитвания. Асклепий, 7(2): 12-19.
10. Държавен вестник: Закон за опазване общественото здраве 1903 г.; Закон за държавно-санитарно аптечно предприятие 1947 г.; Закон за народното здраве 1973 г.; Закон за лекарствените средства и аптеките 1995 г.; Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина 2007 г.
11. Държавен архив: Справочник по организация на аптечното дело, Печатница ЦКС София 1964 г.
12. Antonova J. Pharmacy in medieval Bulgaria. Pharmazie. 2007 Jun;62(6): 467-9.

Address for correspondence:

Hristo Burgazliev
Medical College,
University “Prof. D-r. Assen Zlatarov” Burgas
e-mail: hristo.burgazliev@abv.bg

НЕБЛАГОПРИЯТНИ ПРЕЖИВЯВАНИЯ В ДЕТСТВОТО И ТЮТЮНОПУШЕНЕ ПРИ СТУДЕНТИ ОТ БЪЛГАРИЯ- РЕЗУЛТАТИ ОТ ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ

Румяна Динолова-Ходжаджикова¹,
Васка Станчева-Попкостадинова²

¹ Национален център по общественото здраве и анализи

² Катедра по Медико-социални науки, Югозападен университет „Неофит Рилски“, Благоевград

РЕЗЮМЕ

Научно е доказано, че неблагоприятните преживявания в ранните години на живота оказват отрицателно въздействие върху здравето и поведението в зряла възраст. Неблагоприятните преживявания в детството (НПД) представляват събития като: смърт или раздяла на родителите, психическо заболяване или престъпно поведение на родителите и преживяване на насилие, злоупотреба и бедност през първите 18 години. Резултатите от проучванията показват, че НПД се свързват с психични разстройства в зряла възраст, проблеми със здравето и социалното поведение.

Статията представя пилотни данни за България относно употребата на тютюневи изделия в зряла възраст и преживени в детството неблагоприятия.

Материал и метод: Използван е Международен въпросник за неблагоприятни преживявания в детството (ACE-IQ), преведен на български език и адаптиран за употреба сред българската популация и Анкетна карта за факторите на риска за здравето, разработена от СЗО и адаптирана от НЦОЗА за България, съкратена версия за целите на изследването. Респондентите са студенти от различни специалности - Социални дейности, медицински сестри и акушерки, логопеди и студенти по медицина.

Резултати: Проучването включва 23 мъже и 126 жени, като един респондент не е отбелязал пола си. Средна възраст 26,03 (SD ±8,009). По-голямата част от тях са несемейни (71.2 %). Експозицията на насилие и пренебрегване е най-широко разпространена (37,3% емоционално насилие, 51,3% физическо насилие и 20% сексуално насилие). Живот в дисфункционална семейна среда следва по отношение на разпространението на НПД (18,8% разведени родители). 65,9% от респондентите живеят в семейства с пушачи, а 53,7% от респондентите пушат ежедневно.

Заключение: Има висока степен на експозиция на две или повече от две НПД. Най-честите НПД са свързани с насилие. Връзката между неблагоприятно преживяване в семейството и рисковото поведение е по-често срещана

ADVERSE CHILDHOOD EXPERIENCES AND TOBACCO USE AMONG BULGARIAN UNIVERSITY STUDENTS – RESULTS FROM PILOT STUDY

Rumyana Dinolova-Hhodzhadzhikova¹,
Vaska Stancheva-Popkostadinova²

¹ National Centre of Public Health and Analyses, Sofia

² South-West University „Neofit Rilski“, Blagoevgrad

ABSTRACT

It is well known that adverse experiences in early years of life are impact negatively health and behavior in adulthood. Events such as death or separation of the parents, parental mental illness or criminal behavior, and exposure to violence, abuse and poverty up to the age of 18 are called adverse childhood experiences (ACE).

Study results indicate that Adverse childhood experiences are related to mental disorders in adulthood, leading to health, social, and behavior problems.

This report presents pilot data for Bulgaria about relation between ACE and tobacco use from the study „Adverse childhood experiences and tobacco use risky health behaviors among students.“

Material and Method: Questionnaire „Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ)“, ACE-IQ was translated in Bulgarian language and linguistically adapted for the use in Bulgarian population and Questionnaire on risk health factors -adjusted for the purposes of the study. was fulfilled by 150 Social work and medicine students.

Results: The study involves 67 men and 83 women, as one respondent did not notice his gender. Average age 26.03 (SD ± 8.009). Most of them are single (71.2%). Exposure to child maltreatment or violence is the most widespread (37,3% emotional abuse, 51,3 % physical abuse and 20% sexual abuse). Living in a dysfunctional environment follows in terms of ACE prevalence (18,8% divorced parents). 65,9% of respondents live in families with a smoker, 53,7% of respondents smoke on a daily basis.

Conclusions: There is a high rate of exposure to two or more than two ACEs. Most frequent ACEs are associated with violence. Relationship between ACE in family and risky behavior are more common than ACE in

на от преживяно насилие в общността и рисково поведение. Използването на тютюн е най-често срещаното рисково поведение сред респондентите, преживели две или повече от две ACE.

Ключови думи: неблагоприятни преживявания в детството, употреба на тютюн, рисково за здравето поведение

ВЪВЕДЕНИЕ

Предразположението към заболяване или състоянието на здраве са резултат от въздействието на определен брой взаимодействащи си фактори: биологични, генетични, поведенчески, на околната среда, психо-социални, които взети заедно могат да детерминират здраве или риск за здравето на индивида.

Рискът за здравето представлява събитие, условие или характеристика на индивида или на средата, което има връзка с определен изход - заболяване, инцидент или смърт. Рисковите фактори представляват аспекти на поведението или стила на живот, експозиции от околната среда или определени вродени или унаследени характеристики, за които има доказателства, че са свързани с определени здравни състояния (1).

Стилът на живот не е отделна черта на личността, а негова обобщаваща характеристика. Стилът на живот отразява типичните повтарящи се поведенчески стереотипи на индивида. Всеки човек изявява индивидуалния си стил на живот, чрез своите постъпки и поведение.

Негативните рискови фактори, свързани с начина на живот, са: тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, ниска двигателна активност, нездравословно хранене, рисково сексуално поведение.

Факторите на риска за жестоко отношение към децата на ниво общество са: рязка социална промяна, икономическо неравенство, неравенство между половете, политики, които поддържат неравнопоставеността, бедност, слаба икономическа сигурност, слаба законодателна система, културни норми, които подкрепят насилието, притежаване на огнестрелно оръжие, наличие на военен конфликт или постконфликтна ситуация. На ниво общност - високи нива на престъпност, честа смяна на местожителство, високо ниво на безработица, незаконна наркотърговия. На ниво семейство - слаби институционални политики, неадекватна помощ за жертвите, ситуационни фактори, лошо възпитание, разногласия между съпрузите, родителски конфликт с насилие, нисък социално икономически статус на семейството, приятели, привлечени в насилие. На ниво индивид: жертви на насилие в детска възраст, психични или личностови разстройства, алкохолизъм или наркомания, история на насилническо поведение (2,3).

Терминът „неблагоприятни преживявания в детството“ (НПД) е въведен през последните двадесет години (4). Той е превод на български на няколко понятия, добили популярност в англоезичната научна литература: ранен жи-

community and risky behavior. Tobacco use is the most common risk behaviors among respondents experienced two or more than two ACE.

Keywords: adverse childhood experiences, tobacco use, risky health behaviors.

INTRODUCTION

The predisposition to illness or healthy status is the result of the influence of a number of interacting factors: biological, genetic, behavioural, environmental, psychosocial, which together can determine health or risk to an individual's health.

Health risk is an event, condition or characteristic of an individual or environment which is related to a particular outcome - a disease, an incident or death. Risk factors are aspects of behaviour or lifestyle, environmental exposures or certain congenital or inherited characteristics for which there is evidence that they are associated with certain health conditions. (1).

Lifestyle is not a separate feature of the person but a generalizing characteristic. Lifestyle reflects the typical repetitive behavioural stereotypes of an individual. Every person manifests their individual lifestyle through their actions and behaviour.

Negative lifestyle-related risk factors are: tobacco smoking, alcohol abuse, low physical activity, unhealthy eating, and risky sexual behaviour.

Risk factors for cruel attitude to children at society level are a drastic social change, economic inequality, gender inequality, policies that maintain inequality, poverty, low economic security, weak legislative system, cultural norms that support violence, possession of firearms, the existence of a military conflict or a post-conflict situation. At community level - high levels of crime, frequent change of residence, high unemployment rate, illegal drug trafficking. At family level - weak institutional policies, inadequate victim support, situational factors, bad parenting, disagreements between spouses, parental conflict with violence, low socio-economic status of the family, friends involved in violence. At individual level: victims of childhood violence, mental or personality disorders, alcoholism or addiction, history of abusive behaviour. (2,3)

The term „adverse childhood experiences“ (ACE) has been introduced over the past twenty years (4). It is a Bulgarian translation of several concepts that have gained popularity in the English-language scientific literature: early life stress, adverse childhood experience and adverse childhood events. The term

тейски стрес (early life stress), adverse childhood experience и adverse childhood events. В българската научна литература се използва и терминът „неблагополучни събития в детството“ (НСД). Двете понятия се използват като синоними и са взаимнозаменяеми (5).

Резултати от редица изследвания през последните десетилетия доказват значението на определени неблагоприятни житейски събития в детството за възникването на психични разстройства и хронични неинфекциозни заболявания, като сърдечносъдови заболявания, злокачествени заболявания, затлъстяване, злоупотреба с алкохол и други психоактивни вещества, рисково сексуално поведение в зряла възраст (4,5,6,7). Преживяното насилие повлиява дългосрочно здравето и благополучието на детето и дава своя отпечатък в живота му като възрастен индивид (8).

Поради голямата им клинична и изследователска значимост, неблагоприятните събития в детството са включени в глава XXI „Фактори, оказващи влияние върху здравния статус и контакта със здравните служби“ на Международна класификация на болестите, десета ревизия (9). Това позволява използването на диагностичната категория Z61. „Проблеми, свързани с неблагоприятни жизнени събития в детството“, която от своя страна разграничава десет отделни подкатегории (Z61.0-Z61.9).

Резултати от редица международни епидемиологични изследвания показват, че честотата на НПД е висока и варира в широки граници (6,10). В голям процент от случаите тези събития се отразяват неблагоприятно на родителския капацитет и способността им да поддържат хармонични семейни отношения. Животът в дисфункционална семейна среда влияе негативно върху емоционалното и социалното развитие и здравния статус на децата. Редица автори посочват, че НПД са свързани с повишен риск от развитие на психични разстройства в по-късна възраст (11,12,13), както и с увеличена смъртност поради соматични заболявания (4,14). В по-голямата си част изследванията доказват, че при много от семействата е налице съчетание от няколко НПД, което увеличава риска от възникване на определени соматични и психични разстройства и предаване на психично-здравните дисфункции в поколенията.

В Европейския доклад за превенция на малтретирането на деца (15,7,3) се посочва, че в Европа 850 деца на възраст под 15 години, всяка година стават жертви на убийство, 44 милиона (22.9%) - на физическо насилие, 55 милиона - на психологическо насилие (29,1% на емоционално насилие), а 18 милиона деца до 18-годишна възраст са били жертва на сексуално насилие (13,4% от момичетата и 5,7% - момчетата). В същия доклад се посочва, че над 10% от подрастващите в Европа имат някаква форма на психично-здравен проблем, 25% от 15-годишните са имали сексуален контакт, а повече от 30% от тях не използват презервативи или някаква друга форма на контрацепция, което води до полово предавани болести и нежелана бременност. Повече от 15% от младежите на възраст между 11 и 15 години пушат тютюн. 25% от момчетата и 17% от момичетата на възраст до 15 години докладват за употреба на алкохол поне веднъж седмично, а почти една трета съобщават, че са се напивали поне два пъти.

„negative events in childhood“ (NEC) is also used in Bulgarian scientific literature. Both terms are used as synonyms and are interchangeable(5).

The results of a series of studies over recent decades have proved the significance of certain adverse childhood events for the onset of mental disorders and chronic non-infectious diseases such as cardiovascular diseases, malignant diseases, obesity, alcohol and other psychoactive substances abuse, risky adult sexual behaviour (4,5,6,7).

The experienced violence affects the child's health and well-being in the long run and makes its mark on one's life as an adult (8).

Due to their great clinical and research relevance, adverse childhood events are included in Chapter XXI „Factors Affecting Health Status and Contact with Health Services“ of the International Classification of Disease 10th Review (9). This allows the use of diagnostic category Z61. Problems related to negative life events in childhood, which in turn distinguishes ten separate categories (Z61.0-Z61.9).

Results from a number of international epidemiological studies show that ACE incidence is high and varies widely (6,10). In a large percentage of these events they adversely affect parental capacity and the ability to maintain a harmonious family relationship. Life in a dysfunctional family environment adversely affects the emotional and social development and the health status of children. A number of authors point out that ACEs are associated with an increased risk of development of psychiatric disorders at a later age (11,12,13) as well as increased mortality due to somatic diseases (4,14). For the most part, studies prove that many families have a combination of several ACEs which increases the risk of certain somatic and mental disorders and the passing on of mental health dysfunctions to future generations.

The European Report on the Prevention of Child Abuse (15,7,3) states that in Europe 850 children under the age of 15 are killed each year, 44 million (22.9%) are victims of physical violence, 55 million are victims of psychological violence (29.1% of emotional abuse), and 18 million children under the age of 18 were victims of sexual violence (13.4% of girls and 5.7% of boys). The same report states that over 10% of adolescents in Europe have some form of mental health problem, 25% of 15-year-olds have had sex and more than 30% of them do not use condoms or some other form of contraception resulting in sexually transmitted diseases and unwanted pregnancies. More than 15% of young people between 11 and 15 years of age smoke tobacco. 25% of boys and 17% of girls aged 15 report alcohol use at least once a week and almost a third report that they have got drunk at least twice.

Various studies using the ACE methodology show that

Различни проучвания, използващи методологията на АСЕ, показват, че няколко категории неблагоприятия (физическо насилие и пренебрегване, психическо насилие и пренебрегване, сексуално насилие) се срещат заедно с редица дисфункции в семейната среда (домашно насилие, злоупотреба с наркотици от страна на член на семейството, психични заболявания, опити за самоубийство или престъпно поведение на член на семейството (16)

В няколко страни от балканския регион са проведени проучвания с подобен дизайн и методология, с цел установяване на зависимост между преживени НПД в детството и рисковото за здравето поведение в зряла възраст: Румъния (16) Албания (17) и бивша република Македония (18). Основният инструмент е АСЕ-IQ, а респондентите - студенти от държавните университети. Резултатите показват висока честота на НПД. Респондентите най-често докладват за преживяно физическо и емоционално насилие, за емоционално пренебрегване и по-рядко за сексуално насилие.

Резултатите от проучванията в трите балкански страни, посочени по-горе, са сходни: и в трите се съобщава за високи нива на физическо и емоционално насилие, както и психологическо и физическо пренебрегване. Налице е обща тенденция в проучванията и в трите страни – високите нива на преживени НПД водят до по-голямо разпространение на рисковото за здравето поведение, като тютюнопушене, употреба на алкохол, рисков сексуално поведение, което предполага асоциация с по-лоши здравни резултати в дългосрочен план.

ЦЕЛ

Целта на настоящата статия е да представи част от резултатите от пилотно проучване „Неблагоприятни преживявания в детството и рисковото за здравето поведение сред студенти“ в България.

МЕТОД

За постигане на целта са използвани въпросник *Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ)*, който е преведен на български език и *Анкетна карта за факторите на риска*, разработена от СЗО и адаптирана за България от НЦОЗА - съкратена версия за целите на това изследване.

Въпросник „Неблагоприятни преживявания в детството (ACE-IQ)“

Въпросникът ACE-IQ е създаден с цел да бъде интегриран в рамките на по-широки изследвания в здравеопазването, за да се позволи анализ на връзките между неблагоприятни преживявания в детството и последващите резултати за здравето и рисковото за здравето поведение (19). До момента с него са извършени редица изследвания в различни европейски страни.

АСЕ-IQ включва въпроси, обединени в 13 категории: емоционално насилие; физическо насилие; сексуално насилие; насилие срещу членове на домакинството; съжителство с членове на домакинството, които са злоупотре-

several categories of negative events (physical violence and neglect, psychological violence and neglect, sexual violence) occur along with a number of dysfunctions in the family environment (domestic violence, drug abuse by a family member, mental illness, attempted suicides or criminal behaviour of a family member (16).

Studies of similar design and methodology have been conducted in several countries in the Balkan region to establish a relationship between past ACE and adult health risk: Romania (16), Albania (17) and the former Republic of Macedonia (18). The main tool is ACE-IQ and the respondents are from state universities. The results show a high incidence of ACE. Respondents report most often experiences of physical and emotional abuse, emotional neglect and less often sexual violence.

The results of the studies in the three Balkan countries outlined above are similar: all three reported high levels of physical and emotional abuse as well as psychological and physical neglect. There is a general trend in the studies in all three countries – the high levels of past ACE lead to more prevalent health risk behaviour such as tobacco smoking, alcohol consumption, risky sexual behaviour which implies a correlation with inferior health outcomes in the long term.

AIM

The aim of this article is to present part of the results of a pilot study „Adverse childhood experiences and risky health behaviour among Bulgarian university students“.

METHOD

Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ) translated into Bulgarian and a *Questionnaire on risk factors developed by the WHO and adapted for Bulgaria by the NCFPHA - abbreviated version for the purpose of this study is used to achieve the aim.*

„Adverse childhood experiences (ACE-IQ)“ questionnaire

The ACE-IQ questionnaire is designed to be integrated into wider health research to allow an analysis of the links between adverse childhood experiences and the resulting health outcomes and health risk behaviours (19). So far, a number of studies have been carried out in various European countries.

ACE-IQ includes questions united in 13 categories: emotional violence; physical violence; sexual violence; violence against members of the household; cohabitation with household members who have alcohol and drugs

бявали с алкохол и наркотици; съжителство с членове на домакинството, които са психично болни или суицидни; съжителство с членове на домакинството, които са били в затвора; с един или без родители, раздяла или развод на родителите; емоционално пренебрегване; физическа липса на грижи; психически тормоз; насилие в общността; колективно насилие.

Въпросникът (ACE-IQ) е преведен на български език и лингвистично адаптиран за използване сред българската популация.

Подготовката на българската версия на инструмента се извърши през втората половина на 2015 г. При изпълнението ѝ са спазени изискванията на координационния център на СЗО. Най-напред английската оригинална версия беше преведена на български език от професионален преводач, който получи консултации на експерти за намиране на българското звучене на термини от професионалния психиатричен «жаргон». След това бе направен обратен превод от български на английски на въпросника. Целта на обратния превод беше да се установи дали не се изопачава първоначалния смисъл, вложен в оригиналния текст на въпросите. Редактирането е направено с оглед на точно и гладко изразяване на български език на описанията на неблагоприятните преживявания, които се въвеждат и които се използват устойчиво и без промяна. Целеше се също така да се избегнат формулировки, които биха могли да обозначават състояния, преживявания и психични процеси, които са непознати на респондентите и да се заместят с равностойни по смисъл думи в българския език. Окончателният подбор на формулировките, използвани във въпросника, е направен от специалисти по психиатрия.

След описаната редакция на българската версия бе направена експертна оценка от група психиатри относно адекватността на терминологията и адаптация за използване в България

Извадка: Извадката се състои от 150 студенти от следните специалности: „Медицина“ (МУ-София), „Медицинска сестра“ (МУ-Плевен), „Социални дейности“ (Югозападен университет „Неофит Рилски“, Благоевград), „Логопедия“ (СУ „Св. Климент Охридски“).

Етична процедура: Дизайнът на проучването и материали към него (въпросник, информационно писмо и бланка за информирано съгласие) са представени на Комисията по етика (КЕ) към Национален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА), която даде одобрение за провеждане на проучването. Изпратени бяха писма до ректорите на Плевенския медицински университет и на Югозападния университет за получаване съгласие за провеждане на проучването. След получаване на съгласие за участие, студентите попълниха раздадените им въпросници.

От предложените 200 въпросника, съгласие за участие са получени от 190 студенти. 40 от въпросниците бяха непълни и отпаднаха от анализа.

abuse; cohabitation with household members who are mentally ill or suicidal; cohabitation with members of the household who were in prison; single or no parenting, separation or divorce of parents; emotional neglect; physical lack of care; emotional abuse; community violence; collective violence.

(ACE-IQ) questionnaire was translated into Bulgarian and linguistically adapted for use among the Bulgarian population.

The preparation of the Bulgarian version of the tool was carried out in the second half of 2015. The requirements of the WHO Coordination Center were met during its implementation. First, the English original version was translated into Bulgarian by a professional translator who had consultations with experts to find the Bulgarian meaning of terms from the professional psychiatric „jargon“. Then a back translation from Bulgarian into English was done to the questionnaire. The purpose of the back translation was to ensure that the original meaning implied in the original text of the questions was not distorted. The editing was done with a view to the accurate and smooth expression in Bulgarian of the descriptions of the adverse experiences that are introduced and used permanently and without change. It also sought to avoid formulations that could indicate states, experiences, and psychic processes that are unknown to the respondents and to replace them with words with equivalent meaning in the Bulgarian language. The final selection of the formulations used in the questionnaire was made by psychiatric specialists.

After the above mentioned editing the Bulgarian version was evaluated by a group of psychiatrists on the basis of adequacy of terminology and adaptation for use in Bulgaria.

Sample: The sample consists of 150 university students from the following specialties: Medicine (Medical University - Sofia), Medical nurse (MU-Pleven), Social Support Activities („Neofit Rilski“ Southwest University, Blagoevgrad), Speech and Language Therapy (Sofia University St. Kliment Ohridski).

Ethical procedure: The designs of the study and the materials to it (questionnaire, information letter and informed consent form) were presented to the Ethics Committee (EC) of the National Center for Public Health and Analysis (NCPHA) which gave approval for the study. Letters were sent to the Rectors of the Plevan Medical University and the Southwest University to grant consent to the study. After obtaining consent to participation from the university students they filled in the handed out questionnaires.

Out of the proposed 200 questionnaires we obtained consent to participate from 190 university students. Forty of the questionnaires were incomplete and were dropped out of the analysis.

РЕЗУЛТАТИ

Социо-демографски характеристики на респондентите

Броят на студентите, взели участие в пилотното проучване, е 150: 126 (84%) жени и 23 (15,3%) - мъже (1 от респондентите не е отбелязал половата си принадлежност), средна възраст 26,03 (SD $\pm$ 8,009). По-голямата част от тях са несемейни (71.2 %) .

Повече от една трета (37,5%) от респондентите съобщават за преживяно емоционално насилие, 33,6 % са били жертва на физическо насилие, а 20 % - на сексуално насилие.

Разпределение на насилието по пол

В таблица 1 са посочени видовете преживяно насилие, разпределени по пол.

Таблица 1. Разпределение на насилието, според пола

Пол	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
	Пренебрегване	Психологично насилие	Физическо насилие	Сексуално насилие
Жени	50 (33,3)	45(30,0)	62(41,3)	27(18,0)
Мъже	8 (5,3)	11(7,3)	15 (10,0)	3(2,0)
общо	58 (38,7)	56(37,3)	77 (51,3)	30(20,0)

И при двата пола е по-голям процентът на физическото насилие, а най-малък - на преживяно сексуално насилие. И в двете групи има респонденти, които съобщават за преживяно повече от един вид насилие.

Дисфункционална семейна среда:

Близко една трета от респондентите (32%) съобщават, че много пъти, няколко пъти или веднъж са станали свидетели на това, как някой крещи, вика или ругае, обижда, унижава негов родител или член на семейството (еднократно или многократно), а 12% са били свидетели на физическо насилие. 18.8% са деца на разведени или разделени родители, а 11.3% имат починал родител. 5.3% от респондентите съобщават за алкохолен проблем в семейството, 3.3% за депресия, 2.7% - за член от семейството, който е осъждан или лежал в затвора.

34,7 % (52) са били обект на тормоз в училище, като най-често (14.6%) са били тормозени за това как изглежда тялото или лицето им. 29% съобщават, че са участвали в училищни сбивания. 59,3% (89) са били свидетели на насилие в общността, 2.8% са били бити от полицаи или бандити

Честота на НПД: 74,7% (119) са преживели някакво НПД, като 25,3% (38) от тях съобщават за преживени четири или повече от четири НПД .

На фиг. 1 са представени обобщени данни за разпределението на НПД в изследваната група, в проценти.

RESULTS

Socio-demographic characteristics of the respondents

The number of university students participating in the pilot study was 150: 126 (84%) female and 23 (15.3%) - male (1 of the respondents did not specify their gender) with an average age of 26.03 (SD $\pm$ 8.009). Most of them were single (71.2%).

More than one-third (37.5%) of respondents reported emotional abuse, 33.6% were victims of physical violence, and 20% were sexually abused.

Distribution of violence according to gender

Table 1 lists the types of experienced violence distributed according to gender.

Table 1. Distribution of violence according to gender

Gender	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
	Neglect	Emotional abuse	Physical violence	Sexual violence
Female	50 (33,3)	45(30,0)	62(41,3)	27(18,0)
Male	8 (5,3)	11(7,3)	15 (10,0)	3(2,0)
Total	58 (38,7)	56(37,3)	77 (51,3)	30(20,0)

The rate of physical violence is higher in both genders and that of experienced sexual violence is the lowest. Both groups have respondents reporting the experience of more than one type of violence.

Dysfunctional family environment:

Nearly one-third of respondents (32%) reported that many times, several times or once they witnessed how someone was screaming, shouting or cursing, insulting, humiliating a parent or a family member (single or multiple instances) and 12% witnessed physical violence. 18.8% are children of divorced or separated parents, and 11.3% have a deceased parent. 5.3% of respondents reported an alcohol problem in the family, 3.3% depression, 2.7% a family member who had been convicted or had been in prison.

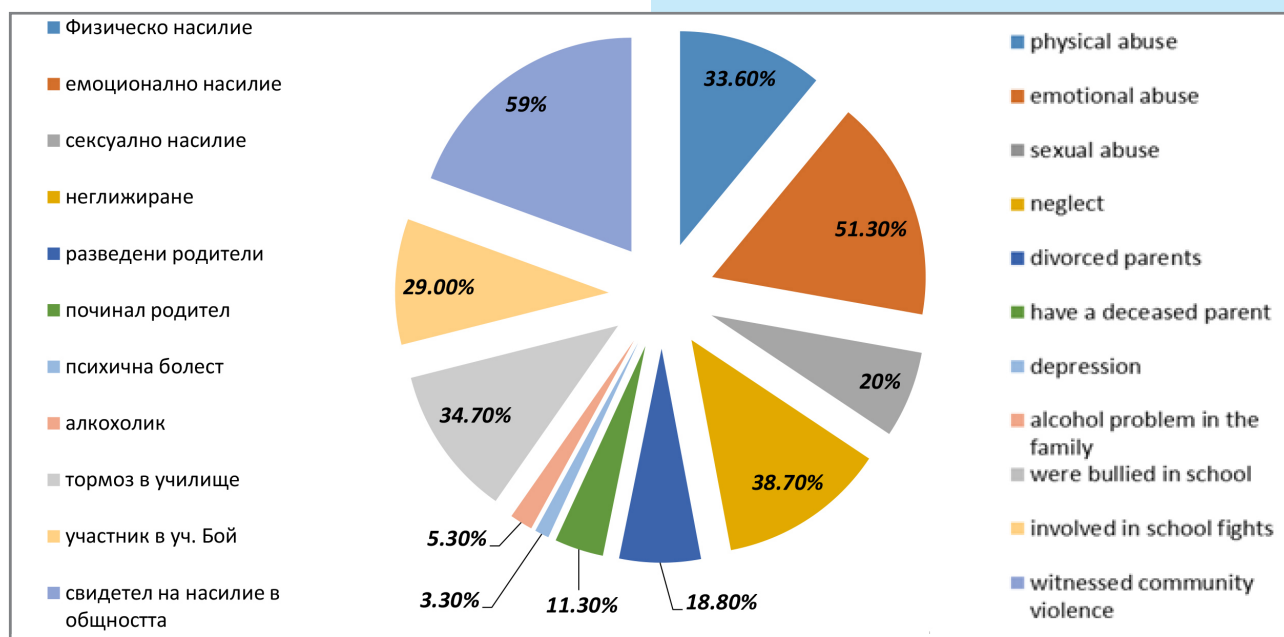
34.7% (52) were bullied in school, most often 14.6% were bullied for what their body or face looks like. 29% reported that they were involved in school fights. 59.3% (89) witnessed community violence, 2.8% were beaten by police or gangs.

ACE incidence: 74.7% (119) had some ACE and 25.3% (38) of them reported four or more than four past ACEs.

Fig. 1 summarizes the distribution of ACE (%) in the study group.

Фиг. 1. Разпределение на НПД в изследваната група

Fig. 1 Distribution of ACE (%) in the study group



Тютюнопушене

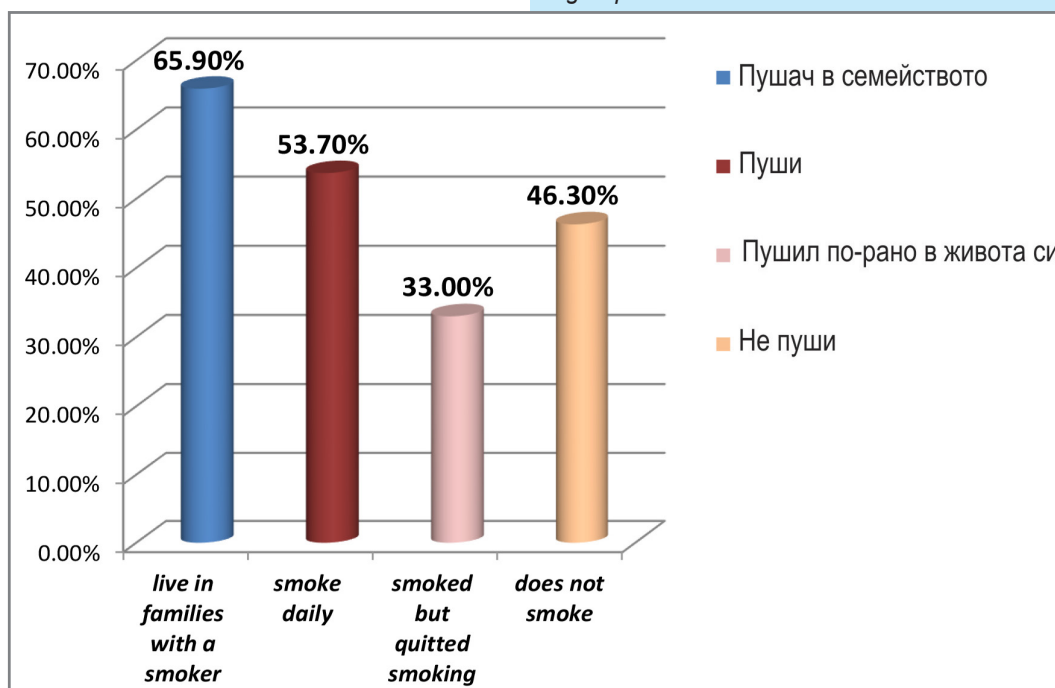
Най-ниската възраст на пропушване е 12 г. (3,8%), а най-високата – 25 г. (3,8%). В 23,1% от случаите участниците в изследването са пропушили на 18 г., а във възрастта 12-15 г. са пропушили 25,4%. 21,5% пушат 15 цигари средно дневно. 53,7% от анкетираните пушат ежедневно, а 65,9% от анкетираните живеят в семейства, в които има пушач, 33% са пушили, но са отказали цигарите (Фиг.2).

Фиг. 2. Разпределение на тютюнопушенето в изследваната група

Tobacco smoking:

The lowest age at which tobacco smoking started is 12 (3.8%) and the highest is 25 (3.8%). In 23.1% of the cases the participants in the study started smoking at 18 years of age and 25.4% started smoking at the age of 12-15. 21.5% smoke on average 15 cigarettes a day. 53.7% of respondents smoke daily and 65.9% of respondents live in families with a smoker, 33% used to smoked but quitted smoking (Figure 2)

Fig. 2. Distribution of tobacco smoking in the study group



Наблюдаваната тенденция от пилотното изследване, по отношение на тютюнопушенето, е, че от 119 респонденти, които съобщават за преживяно насилие 54 пушат или са пушили по-рано през живота. 31 от респондентите не са преживели НПД, 9 от тях пушат. На този етап от изследването, поради малката извадка, високата честота на преживени НПД, както и високата честота на тютюнопушене в изследваната група не се открива статистически значима зависимост между преживяното насилие и тютюнопушенето.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Както и в другите балкански страни, по-голяма част от респондентите в пилотното изследване са родени през деветдесетте години на 20 век и са израснали в сравнително нестабилна среда в страна, преминала през социален преход. Това може да е оказало въздействие върху тяхното развитие, като повишава риска да преживеят множество форми на неблагоприятния в детството (18).

Резултатите от пилотното изследване показват, че честотата на НПД е много висока, както и че често НПД не е изолирано преживяване - 25,3 % от респондентите докладват за 4 и повече от четири НПД.

Експозицията на пренебрегване и насилие е най-разпространеният вид НПД (38,7 % - пренебрегване, 37,5% - емоционално насилие, 51,3% - физическо насилие и 20% - сексуално насилие).

Животът в дисфункционална семейна среда следва по отношение на разпространението на НПД (18,8 % са с разведени родители, 5,3% живеят с алкохолик, 3,3 % живеят с родител с психично разстройство).

Налице е висока степен на излагане на две или повече от две НПД сред изследваната група. Най-честите НПД са свързани с преживяно насилие.

Резултатите от нашето проучване са подобни на другите проучвания от балканските страни.

Значението на проучванията на НПД се свързва с възможността за тяхната превенция. Всяка от разглежданите категории НПД, без изключение, подлежи на превенция, което дава възможност за намаляване на риска от възникване на социални дисфункции и по-редки прояви на рисково за здравето поведение в зряла възраст, а това от своя страна води до понижаване на риска за отключване на социалнозначими заболявания.

Въпросникът ACE-IQ може да бъде използван като инструмент за скрининг за НПД.

Базирайки се на опита от пилотното проучване, ние планираме разширяване на проучването като комбинираме ACE-IQ с други инструменти, с оглед установяване на зависимости между НПД и рисково за здравето поведение в по-късна възраст.

The observed tendency in the pilot study with regard to tobacco smoking is that of the 119 respondents who reported experienced violence 54 smoke or used to smoke earlier in life. 31 respondents did not have ACE, 9 of them smoke. At this stage of the study, because of the small sample, the high incidence of past ACE and the high incidence of smoking in the study group do not reveal a statistically significant correlation between experienced violence and smoking.

CONCLUSION:

As in the other Balkan countries, most of the respondents in the pilot survey were born in the 1990s and grew up in a relatively unstable environment in a country which has undergone a social transition. This may have had an impact on their development by increasing the risk of experiencing many forms of negative events in childhood(18).

The results of the pilot study show that the ACE instance is very high, and that ACE are often not an isolated experience - 25.3% of the respondents reported 4 and more than four ACE.

Exposure to neglect and violence is the most common type of ACE (38.7% neglect, 37.5% emotional abuse, 51.3% physical violence and 20% sexual violence).

Life in a dysfunctional family environment follows with regard to the prevalence of ACE (18.8% divorced parents, 5.3% living with an alcoholic, 3.3% living with a parent with a mental disorder).

There is a high level of exposure to two or more than two ACE among the study group. The most common ACEs are related to experienced violence.

The results of our study are similar to other studies from the Balkan countries.

The importance of ACE studies is related to the possibility of their prevention. Each of the ACE categories under consideration is, without exception, subject to prevention which makes possible reducing the risk of developing social dysfunctions and rare the occurrences of health risk behaviour in adulthood and this in turn reduces the risk of triggering socially significant diseases.

ACE-IQ Questionnaire can be used as a screening tool for ACE.

In this sense ACE-IQ can be used as a screening tool for identifying ACE.

Based on the experience from the pilot study, we are planning an extension of the study by combining ACE-IQ with other tools to establish relationships between ACE and health risk behaviour at a later age.

КНИГОПИС / REFERENCES

- Грънчарова Г., Велкова А., Александрова С., Социална медицина, под ред. на Г. Грънчарова, Плевен, ИЦ на МУ-Плевен, 2009, трето преработено издание, 51-52 .
Grancharova G., Velkova A., Alexandrova S., Social Medicine, edited by G. Grancharova, Plevan, University of Medicine of Plevan, 2009, third revised edition, 51-52.
- Krug E et al., eds. World report on violence and health. Geneva, World Health Organization, 2002.
- World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect (2006). Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. Geneva: World Health Organization.
- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *Am J Prev Med.* 14, 245-258.
- Василев, С., Томов, Т. (2010): «Неблагополучия в детска възраст – разпространение, структура и тяхното значение в България», «Социална медицина», година XVIII, № 2-3, 2010.
Vasilev, S., Tomov, T. (2010): «ACE – incidence, structure and importance in Bulgaria», «Social Medicine», year XVIII, № 2-3, 2010.
- Bruffaerts, R et al, 2010; Bruffaerts R, Demyttenaere K, Vilagut G et al. (2008). The relation between body mass index, mental health, and functional disability: a European population perspective. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 679-688.
- Butchart A et al. (2006). Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. Geneva, World Health Organization.
- Станчева-Попкостадинова, В. (2014). Превенция на насилие над деца. Практическа педиатрия, 4-7.
Stancheva-Popkostadinova, V. (2014). Prevention of Violence against Children. *Practical Pediatrics*, 4-7
- СЗО (1990). Международна класификация на болестите – 10 ревизия. Национален център за комплексно изследване на човека и неговия мозък, София .
World Health Organization (1990). ICD-10. National Center for Complex Investigation of Man and His Brain, Sofia
- Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Vassilev SV et al. (2010): Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys, *The British Journal of Psychiatry*, 197, 378–385
Maniglio R. The impact of child sexual abuse on health: a systematic review of reviews (2009). *Clinical Psychology review*, 29, 647–657.
- Green J, Berglund P, Gruber M, McLaughlin K, Sampson N, Zaslavsky A, Kessler R (2010) : „Childhood adversities and adult psychopathology in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) I: Associations with first onset of DSM-IV disorders”, *Archives of General Psychiatry*, 67, 113-123.
- McLaughlin, K.A., Green, J.G., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) III: associations with functional impairment related to DSM-IV disorders. *Psychological Medicine*, 40, 847-859.
- Dahlberg LL, Krug EG. (2002). Violence; a global health problem. In: Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R., editors. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization.
- Ramiro LS, Madrid BJ, Brown DW. Adverse childhood experiences (ACE) and health-risk behaviors among adults in a developing country setting. *Child Abuse & Neglect*; 2010; 34: 842–855. doi: 10.1016/j.chiabu.2010.02.012.
- Sethi D, Bellis M, Hughes K, Gilbert R, Mitis F, Galea G, editors. European report on preventing child maltreatment. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
- Baban A, Cosma A, Balazsi R, Sethi D, Olsavszky V. (2013). Survey of adverse childhood experiences among Romanian university students study report from the 2012 survey. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- Qirjako G, Burazeri G, Sethi D and Miho V. Community survey on prevalence of adverse childhood experiences in Albania, Report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
- Raleva M, Peshevska DJ, Sethi D. Survey of adverse childhood experiences among young people in the former Yugoslav Republic of Macedonia. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
- World Health Organization. Adverse childhood experiences international questionnaire (ACE-IQ) http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/activities/adverse_childhood_experiences/en/index.html

Адрес за кореспонденция:

Д-р Румяна Динолова-Ходжаджикова, главен експерт
Отдел „Психично здраве“
Национален център по общественото здраве и анализи
Бул. „Акад. Иван Гешов“ №15, София 1314, България
Телефон: 02/8056 214

Address for correspondence:

Rumyana Dinolova-Hhodzhadzhikova
Department of Mental Health,
National Centre of Public Health and Analyses,
Boulevard „Acad. Ivan Geshov“ №15, Sofia 1314, Bulgaria
Phone: +3592 8056 214

ПРИЛАГАНЕ НА ЛИГАТУРА НА ВЕНА ПОРТЕ ПРИ ПЪРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБИЛНИ КОЛОРЕКТАЛНИ ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ

Иван Василевски, Ивелин Такоров, Васил Михайлов,
Цонка Луканова, Никола Владов

*Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и
трансплантология, ВМА-София*

РЕЗЮМЕ

Селектирани пациенти с нерезектабилни колоректални чернодробни метастази (КРЧМ) могат да станат резектабилни при използване на двуетапен подход с лигатура на клон кд вена порте (ЛВП).

Целта на настоящото проучване е оценка на резултатите от извършените радикални двуетапни ЧР, с използване на ЛПВ при КРЧМ в нашата клиника.

Материал и методи: През периода 2005-2015 година в Клиниката по чернодробно панкреатична хирургия и трансплантология към ВМА-София са извършени 290 радикални чернодробни резекции по повод на КРЧМ. При 17 (5,9%) от тях е използван двуетапен подход с първоначална ЛПВ.

Резултати: Причините за нерезектабилността бяха мултинодуларността на заболяването (70,6%), големината на метастазите (11,8%), лоша локализация спрямо съдовете (17,6%). Синхронни ЧМ се установиха при 94% от случаите. Симултанна резекция на първичния тумор по време на първата операция се осъществи в 58,8% от случаите. По време на втората операция при 94% от пациентите се наложи извършване на големи анатомични ЧР. При пациентите, завършили двуетапния подход, средната преживяемост е 40,43 м., с медиана 38,95 м. Многовариантният Сох-анализ установи, че разширената дясна хемиепектомия негативно повлиява преживяемостта при пациентите с двуетапна хепатектомия ($p=0.023$), като увеличава риска при тези пациенти над 6 пъти.

Заключение: Мултидисциплинарният подход е най-точната форма, осигуряваща правилна селекция и поведение при пациентите, обсъждани за двуетапен подход, с оглед оптимизиране на терапевтичното поведение и клинични резултати.

Ключови думи: чернодробна резекция, двуетапен подход

APPLICATION OF A PORTAL VEIN LIGATURE FOR PRIMARILY UNRESECTABLE COLORECTAL LIVER METASTASES

Ivan Vasilevski, Ivelin Takorov, Vasil Mihailov,
Tsonka Lukanova, Nikola Vladov

*Clinic of hepatobiliary, pancreatic and transplant
surgery, MMA-Sofia*

ABSTRACT

Selected patients with unresectable colorectal liver metastases (CRLM) may become resectable using a two-step approach with portal vein ligation (PVL).

The purpose of this study is the evaluation of the results of the two-staged liver resections(LR) using PVL for CRLM in our clinic.

Material and methods: During the period 2005-2015 year at the Clinic of hepatobiliary and transplant surgery, MMA-Sofia 290 curative LR for CRL were carried out. In 17 (5.9%) of them is used a two-stage approach with an initial PVL. **Results:** The reasons for unresectability were multinodularity of the disease in 70.6%, the size of LM (11.8%), poor location (17.6%). Synchronous LM was at 94% of the cases. Simultaneous resection of the primary tumor at the first operation carried out in 58.8% of the cases. During the second operation, at 94% of patients require a major LR. Patients completed a two-staged approach median survival was 40.43 m., with a median of 38.95 m.. Multivariate Cox-analysis found that extended right hemihepatectomy adversely affect survival in patients with two-stage hepatectomy ($p = 0.023$), increasing the risk over 6 times.

Conclusion: The multidisciplinary approach is the most precise form, ensuring proper selection and behavior in patients under consideration for two-stage approach to optimize the therapeutic behavior and clinical outcomes.

Key words: liver resection, two-stage approach

ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином (КРК) е третото по-честота онкологично заболяване в света (1). Около 25% от пациентите имат синхронни чернодробни метастази (ЧМ) още при диагностицирането на болестта, а още 25-50% след това развиват метакхронни ЧМ (2,3). Единственото потенциално куративно лечение в контекста на мулти-модалния подход е радикалната хирургична резекция, свързана с 5-годишна преживяемост от 50 до 58% (4,5). Въпреки напредъка в диагностиката и лечението, подходящи за радикална хирургия са едва една четвърт от пациентите. Само при около 30% от тях, метастазите са изолирани само в дроба и те са кандидати за ЧР, като само при 20% - 30% от тях е възможна едноетапна ЧР(2,6,7). При пациенти с множествени ЧМ не е възможна цялостна радикална ЧР, като основна причина за нерезектабилността е недостатъчният бъдещ чернодробен остатъчен обем (FLR) и опасността от постоперативна чернодробна недостатъчност (ЧН) (5). Съществуват много методики за увеличаване на този обем – двуетапни ЧР, лигиране или емболизация на вена порте (PVL) (PVE) и етапна ЧР, асоциирано чернодробно прекъсване с PVL за етапна ЧР (ALPPS), PVE с апликация на хематопоеични стволови клетки и последваща ЧР. Всички тези подходи са част от мултимодалната терапия и имат за цел увеличаване на резектабилността при пациентите с КРЧМ. През 2000 г. Adam и съавт. публикуват първата серия на двуетапни хепатектомии (DEX) при пациенти с неоперабилни билобарни ЧМ, при които е невъзможна едноетапна операция, дори и в комбинация с предоперативна химиотерапия (ХТ) и PVE (7). Двуетапната хепатектомия е замислена като планова и потенциално лечебна стратегия и се състои в резекция на ЧМ в единия чернодробен дял на първия етап, последван от резекция на ЧМ в контралатералния дял на втори етап.

Целта на настоящото проучване е оценката на резултатите от извършените двуетапни ЧР с използване ЛПВ при КРЧМ в нашата клиника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обхванати са 290 пациенти с метастази в черния дроб от колоректален карцином, от които 169 са мъже, а 121 жени, оперирани в Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология на ВМА през периода 2005-2015 година. Информацията за пациентите е събрана ретро- и проспективно. С метакхронни метастази са 138 пациенти, със синхронни - 152. Средната възраст на лицата в цялата група е 60.1 години. В проучването са оценени резултатите на хирургично лекуваните пациенти, завършили двуетапния подход, които са 17 (5,9%). За поставяне на диагнозата и предоперативното стадиране на пациентите е използван стандартизиран в клиниката алгоритъм от интердисциплинарен екип, включващ хирурзи, гастроентеролози, онколози, специалисти по образна диагностика и други. Оценката на резектабилността на

INTRODUCTION

Colorectal carcinoma (CRC) is an oncological disease that ranks third by incidence rate in the world (1). About 25% of the patients have synchronous liver metastases (LM) yet at disease onset, while other 25-50% develops metachronous LM in the future (2, 3). The only potential curative treatment in the context of the multimodal approach is the radical surgical resection associated with 5-year survival rate of 50 to 58% (4, 5). In spite of the advance in diagnostics and treatment only ¼ of the patients are adequate for radical surgery. Only in 30% of the patients with liver metastatic disease the metastases are isolated only in the liver, thus those patients are candidates for liver resection (LR) (2 ,6, 7), and one-stage liver resection is possible only for 20% to 30% of them. Overall radical LR is not possible for patients with multiple LM; the major cause for unresectability is the insufficient future liver residual volume (FLR) and the risk for postoperative liver failure (LF) (5). There are many methods to increase this volume – two-stage LR, ligation or embolization of portal vein (PVL)/(PVE) and staged liver resection, associated liver partition with PVL for staged LR (ALPPS), PVE with application of hematopoietic stem cells and following LR. All those approaches are part of the multimodal therapy and aim to enhance the resectability among patients with colorectal liver metastases (CRLM). In 2000 Adam et al. published the first series of reports on two-stage hepatectomies (TSH) of patients with unresectable bilobar LM where a one-stage operation is not possible, even in combination with pre-operative chemotherapy (ChT) and PVE (7). The two-stage hepatectomy has been designed as planned, potentially curative strategy and involves LM resection in one liver lobe at the first stage followed by LM resection in the contralateral lobe at the second stage.

The aim of the presented survey was to assess the results achieved at our clinic from the performed two-stage LR using PVL for CRLM.

MATERIAL AND METHODS

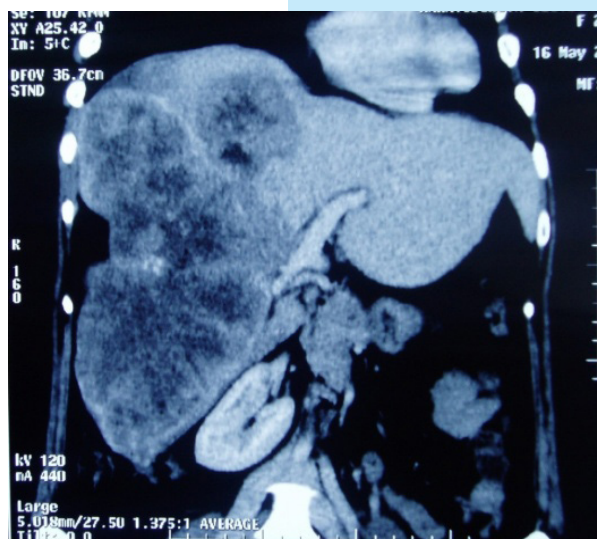
The survey involved 290 patients with liver metastases from colorectal carcinoma, 169 men and 121 women, operated at the Clinic of hepatobiliary, pancreatic and transplant surgery of the Military Medical Academy in the period 2005-2015. The patients' data were collected retro- and prospectively. Metachronous metastases were reported in 138 patients and synchronous – in 152. The mean age of the patients in this group was 60.1 years. This survey assessed the results of the operatively treated patients who finalized the two-stage approach (17 patients, (5,9%)). The determination of the diagnosis and the pre-operative staging of the patients was made by an algorithm standardized at the clinic by an interdisciplinary team engaging surgeons, gastroenterologists, oncologists, image diagnostics

ЧМ е извършвана посредством ултрасонография, компютърна томография (КТ с контраст), ядреномагнитен резонанс и интраоперативна ехография (фигури 1-3).

Фиг.1. Предоперативна КТ визуализация на чернодробните лезии

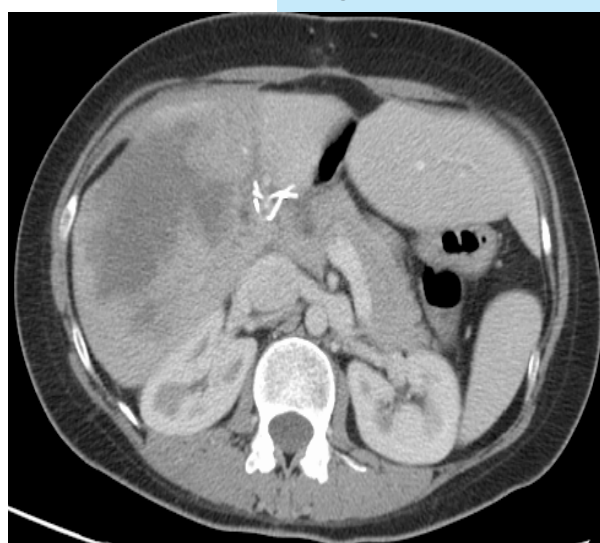
specialists and other specialists. The assessment of the LM respectability was made by ultrasonography, computed tomography (CT with contrast), MRI and intraoperative ultrasound (Fig.1 – 3).

Fig.1. Preoperative CT visualization of liver lesions;



Фиг.2. Лигатура десен клон на вена порте

Fig.2. Ligature of right portal vein



Фиг.3. Нарастване на остатъчния чернодробен обем

Fig.3. Increase of remaining in liver volume



Подборът на пациенти за куративна чернодробна резекция се базира на принципа за онкологично радикална операция и възможността за запазване на поне 30% остатъчен нормален чернодробен паренхим. Броят на чернодробните метастази, тяхното интрапаренхимно разпределение и наличието на екстрахепатални метастази не са приети като изключващи критерии. Нерезектабилността на ЧМ се определи по следните критерии: техническа невъзможност за отстраняване поради брой, размер и разпределение; лоша локализация (инфилтрация на IVC, конфлуенс на vv.hepaticae). Решението за извършване на симултанна или етапна резекция се определя от хирурга-оператор и/или онколог. Извършването на едноетапна или етапни резекции зависи от комплексността на хепатектомията, комплексността на КРР и придружаващите заболявания.

Според решението на опериращия хирург, при недостатъчен бъдещ чернодробен обем за увеличаване общия чернодробен обем е извършвана лигатура на вена порте (PVL). Времето за втората операция е определяно според адекватността на бъдещия чернодробен остатъчен паренхим (FLR) и отговора на тумора към ХТ. При липса на сигнификантна туморна прогресия е извършвана ЧР на втори етап.

Усложненията са класифицирани според метода, описан от Dindo и съавт.(8). Усложненията от III и IV степен (всяко усложнение на ЦНС и морбидитет, изискващо интензивно лечение и/или хирургично, ендоскопско или радиологично поведение) се категоризират като тежки. Всички следоперативни усложнения са проследявани най-малко 30 дни след хепатектомията. Смъртта, настъпваща след хирургичната намеса и преди изписване, се определи като болнична смъртност.

Разпределението на ЧМ в чернодробния паренхим е според Японската класификация (9).

Анализиран са клиникопатологичните данни за пациентите, оперативното им лечение и постоперативните резултати, с оценка влиянието на фактори, свързани с тумора, с метастазите и други фактори върху преживяемостта на оперираните.

Статистическият анализ на данните е извършен чрез описателни методи, методи за проверка на хипотези – параметрични и непараметрични методи (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk и Fisher's exact test). Извършен е анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier с използване на Log Rank теста.

РЕЗУЛТАТИ

От планираните за двуетапна хепатектомия 35 пациенти, само при 17 се извърши радикална ЧР (48,6%). При 18 пациенти това не се осъществи след първата хепатектомия, като причините са прогресията на заболяването (n = 14) и влошеното общо състояние (n = 4). При 5-ма се устано-

The selection of patients adequate for curative liver resection was based on the principle of oncologically radical operation and possibility to preserve at least 30% residual normal liver parenchyma. The number of liver metastases, their intraparenchymal distribution and presence of extrahepatic metastases were not accepted as criteria for exclusion. The unresectability of LM was determined by the following criteria: technical impossibility to perform a resection because of number, size and distribution, bad localization (infiltration of IVC, hepatic vv. confluence). The decision to perform simultaneous or staged resection was made by the operating surgeon and/or oncologist. The implementation of one-stage or staged resections depended on the complexity of hepatectomy, CRC complexity and concomitant diseases.

Perioperative ChT was administered after the assessment of the responsible surgeon and oncologist. In the case of primary unresectable LM a small hepatectomy was performed at the first stage followed by a large hepatectomy at the second stage. After the decision of the operating surgeon, in case of insufficient future liver volume, portal vein ligature (PVL) was implemented to enhance the total liver volume. The time for the second operation was set according to the adequacy of the future liver residual parenchyma (FLR) and the tumor response to ChT. In case of significant tumor progression LR was performed at the second stage.

The complications were classified after the method described by Dindo et al. (8). Complications of III and IV degree (each complication engaging CNS and morbidity, requiring intensive treatment and/or surgical, endoscopic and radiological course) were categorized as severe. All post-operative complications were monitored for at least 30 days after the hepatectomy. Death, occurring after the surgical intervention and before discharging from the hospital was reported as hospital mortality rate.

The distribution of LM in the liver parenchyma followed the Japanese classification (9).

The survey included analysis of the clinicopathological patients' data, their operative treatment and post-operative results with assessment of the effect of the factors associated with the tumor, metastases as well as other factors affecting the patients' survival.

The data were analyzed statistically by descriptive methods, methods for testing hypotheses – parametric and non-parametric (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk and Fisher's exact test). The survival was analyzed by the method of Kaplan-Meier using Log Rank test.

RESULTS

Of 35 patients planned for two-stage hepatectomy only 17 were subjected to radical LR (48,6%). For 18 patients this intervention was not realized after the first hepatectomy because of disease progression (n = 14) and deteriorated total status (n = 4). Disease progression or lack of

ви прогресия на заболяването или липса на достатъчно хипертрофия, при 9 от тях се осъществи повторна лапаротомия, без възможност за радикална хирургия. Проследяването на тези пациенти показва, че 2-ма са живи със заболяване и 5- починали в резултат на прогресия на заболяването. Средната продължителност до настъпване на смъртта след последната операция при тези пациенти беше 12 месеца (от 7 до 20 месеца).

Групата пациенти, завършили двуетапния подход, се състои от 9 жени и 8 мъже, на средна възраст 56.7 години (от 40 до 73 години). При пациентите са намерени средно по 7 метастази (от 2 до 15), със среден размер 4 см (100 мм до 150 мм). Метастазите са билобарни в 88% от случаите.

Причините за нерезектабилността са мултинодуларността на заболяването (70.6%), големината на метастазите (11.8%) и лошата локализация спрямо съдовете (17.6%).

Синхронни ЧМ са установени при 94% от случаите.

При 10 пациенти (58,8%) се извърши симултанна резекция на първичния тумор по време на първата операция, като при 8 от тях са отстранени ЧМ от бъдещия чернодробен остатък (от 1 до 5 ЧМ). Като етапна операция, PVL е осъществена при 7 пациенти.

В 64% от случаите втората операция е извършена в период до 3 месеца, със среден интервал между първата и втората операция от 93 дни (от 14–210).

По време на втората операция при 94% от пациентите се наложи извършване на големи анатомични ЧР. Като допълнение, при 3-ма пациенти (17%) е извършена тангенциална резекция на вена кава инфериор, при двама - реконструкция на екстрахепаталните жлъчни пътища с хепатико-ейуноанастомоза, поради ангажирането им (фиг. 5). При 3-ма пациенти се установи екстрахепатално заболяване и извършена допълнителна резекция на диафрагмата или локализиран перитонеални метастази. Характеристики на метастатичния тумор и чернодробните резекции са посочени на таблица 1.

При 2-ма пациенти (12%) е проведена неoadjuвантна химиотерапия, а при 8 (47%) адjuвантна между двете операции. При 5-ма пациенти се отбеляза добър отговор (54%), докато при 2-ма (11%) - прогресия на заболяването.

В групата с двуетапни резекции липсват усложнения след първата операция. При двама пациенти се изяви преходна чернодробна недостатъчност след втората операция. Други усложнения са сърдечносъдовите (n = 2), изразен плеврален излив (n = 2). Реоперация се наложи при един пациент по повод на билирагия. По-тежки усложнения са наблюдавани след втората операция (Clavien gr. III и IV) (фиг.4).

Цялостният постоперативен морталитет при двуетапните резекции е 0%.

sufficient hypertrophy was found diagnostically in 5 of them and 9 patients underwent repeated laparotomy without possibility for radical surgery. The monitoring of those patients showed that 2 of them were alive with disease and 5 had died due to disease progression. The mean time period after the last operation to those patients' death was 12 months (7 to 20 months).

The group of patients that finalized the two-stage approach consisted of 9 women and 8 men, mean age 56.7 years (40 – 73 years). The patients had, as an average, 7 metastases each (2 to 15), average size 4 cm (100 – 150 mm). The metastases were bilobar in 88% of the cases.

The reasons for unresectability were the multinodular disease (70.6%), metastases size (11.8%), bad localization in relation to the vessels (17.6%).

Synchronous LM were found in 94% of the cases.

Simultaneous resection of the primary tumor during the first operation was applied to 10 patients (58,8%) and in 8 of the cases LM were resected from the FLR (1 to 5 LM). PVL was applied to 7 patients as a staged operation.

In 64% of the cases the second operation was performed within a 3-month interval, with mean interval between the two interventions of 93 days (14 – 210 days).

During the second operation large anatomical LR had to be implemented for 95% of the patients. Additionally, 3(17%) patients underwent tangential resection of vena cava inferior, two of them – reconstruction of extrahepatic biliary ducts with hepatico-jejuno-anastomosis, because of their engagement (Fig. 5). Three patients had an extrahepatic disease and additional resection of diaphragm or localized peritoneal metastases was implemented. The characteristics of the metastatic tumor and liver resections are listed in Table 1.

Two patients (12%) were subjected to neoadjuvant ChT and 8 (47%) – to adjuvant chemotherapy between the two operations. Five patients responded well (54%) while 2 (11%) showed disease progression.

In the group with two-stage resections there were no complications after the first surgery. Two patients showed transient liver failure after the second intervention. Other aggravations were cardiovascular (n = 2), expressed pleural leak (n = 2). Re-operation was needed for one patient because of bilirubinemia. A weak trend was observed for more severe aggravations after the second operation (Clavien gr. III and IV) (Fig. 4).

The overall post-operative mortality rate at two-stage resections was 0%.

Таблица.1. Характеристики на метастатичния тумор и чернодробните резекции

Table.1 Characteristics of the metastatic tumor and liver resections

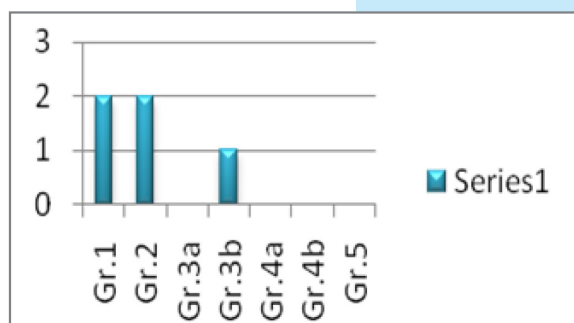
ПРОМЕНЛИВИ	Синхронни ЧР + Метахронни ЧР (n=273) synchronous LR+metachronous LR (n=273)	Двуетапни ЧР(n=17) Two-stage LR (n=17)	VARIABLES
Локализация на първ. Ту			Location of prim. Tu
Десен колон	60	-	Right colon
Ляв колон	131	9	Left colon
Ректум	82	8	rectum
Големина на ту*			Size of prim.Tu*
≤5cm	227	8	≤5cm
>5cm	42	7	>5cm
T-стадий*			T-stage*
T1-3	107	11	T1-3
T4	78	6	T4
N-стадий*			N-stage*
N0	96	3	N0
N1	98	7	N1
N2	58	7	N2
Брой на ЧМ			Number of LM
1-3	195	2	1-3
>3	78	15	>3
H-стадий*			H-stage*
H1	135	-	H1
H2	110	3	H2
H3	24	14	H3
Обем на ЧР			Volume of LR
Голяма	89	16	major
Малка	184	1	minor
Анатомичност на ЧР			Anatomic of LR
Анатомична	138	17	anatomical
Атипична	135	-	atypical
Асоциирана ЧР	36	8	Associated LR
Вид на ЧР			Type of LR
Разширена дясна хемихеп.	3		Extended right hemihepatectomy
Дясна хемихепатектомия	62	13	Right hemihepatectomy
Лява хемихепатектомия	11	-	Left hemihepatectomy
Трисегментектомия	2	-	Trisegmentectomy
Бисегментектомия	101	-	Bisegmentectomy
Моносегментектомия	73	1	Monosegmentectomy
Метастазектомия			Metastasectomy
Множ.метастазектомии			Multiple metastasectomy

*липсваща известна малка част от данните за обработка

* missing some fraction of the data processing

Фиг. 4. Усложнения по Dindo-Clavien при двуетапната група

Fig. 4. Complications according Dindo-Clavien for two-stage group



Данните за преживяемостта, изчислени по Каплан-Майер, показват, че средната преживяемост на цялата група оперирани с чернодробни метастази е 46.69 м., с медиана 30.52 м. (ДИ 27.00-32.20). При пациентите завършили двуетапния подход средната преживяемост е 40.43 м., с медиана 38.95 м. (ДИ 25.14-32.55) ($p=0.554$). На таблица 2 е показан сравнителен анализ на преживяемостта в цялата серия оперирани пациенти с КРЧМ (фиг. 6). Трябва да отбележим, че пациентите завършили двуетапното лечение имаха подобна цялостна преживяемост с пациентите, лекувани с едноетапна операция.

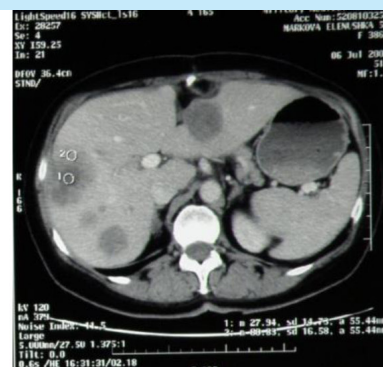
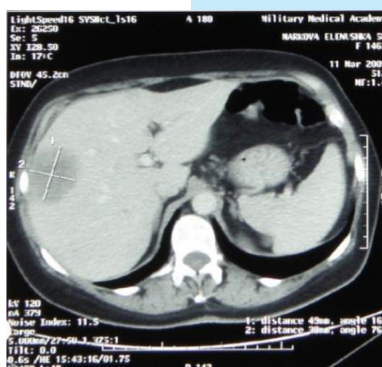
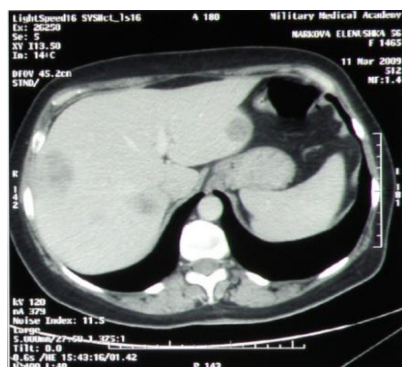
Оцени се и възможното влияние на отделните променливи върху преживяемостта в групата с двуетапен подход (група А) и останалите оперирани с ЧМ (група Б) с едно-вариантен анализ по Каплан-Майер, но поради малкото случаи, данните не претендират за значителна точност (таблица 3). Многовариантният Сох-анализ, анализирайки повече от 10 фактора за влияние върху преживяемостта, установява, че разширената дясна хемихепатектомия негативно повлиява преживяемостта при пациентите с двуетапна хепатектомия ($p=0.023$). Тази процедура увеличава риска при тези пациенти над 6 пъти (1.3 – 33; 95% ДИ).

Фигура 5. Карцином на сигма pT3N1M1H3 с ЧМ в Sg 2, 3, 4, 6, 7, 8. Резекция на първичното огнище с метастазектомии в ляво и лигатура на десния клон на v. portae. Адювантна химиотерапия – Folfox и Avastin с прогресия. Дясна хемихепатектомия парциална резекция на IVC + резекция на рецидивна метастаза в Sg3

The survival rate data calculated after Kaplan-Meier showed that the mean survival rate of the whole group of operated patients with liver metastases was 46.69 months, median 30.52 months (CI 27.00-32.20). For patients with finalized two-stage approach the mean survival rate was 40.43 months, median 38.95 months (CI 25.14-32.55) ($p=0.554$). Table 2 presents a comparative analysis of the survival rate in the whole series of operated patients with CRLM (Fig. 6). It should be noted that the patients with finalized two-stage treatment had similar overall survival rate with the patients treated by one-stage operation.

The possible impact of the individual variables on the survival rate in the group with two-stage approach (Group A) and the other operated patients with LM (Group B) was also assessed by univariate analysis after Kaplan-Meier but because of the small number of cases the data could not claim significant precision (Table 3). The multivariate Cox-analysis, analyzing more than 10 factors for effect on the survival showed that the extended right hemihepatectomy affected negatively the survival rate of patients with two-stage hepatectomy ($p=0.023$). This procedure increased the risk for those patients more than 6 times (1.3 – 33; 95% CI).

Figure 5. Sigma carcinoma pT3N1M1H3 with LM in Sg 2, 3, 4, 6, 7, 8. Resection of primary tumor with multiple metastasectomies in the left and right branch PVL. Adjuvant chemotherapy - Folfox and Avastin with progression. Right hemihepatectomy with partial resection of the IVC + resection recurrence metastasis in Sg3



Първично нерезектабилни ЧМ при диагностицирането им

Unresectable primary LM at the time of diagnosis

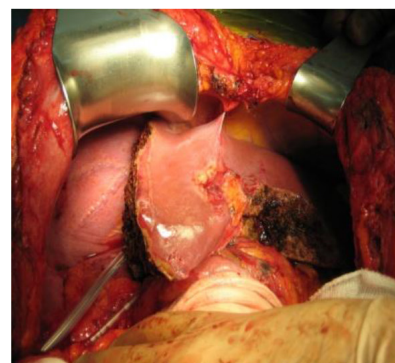
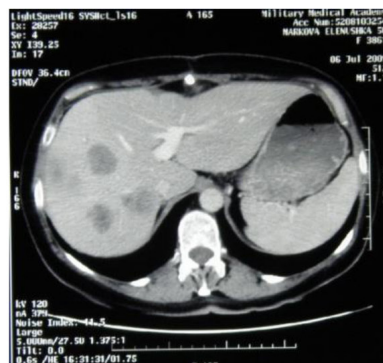


Таблица 2. Сравнителен анализ на преживяемостта в цялата серия

Table 2. Comparison of survival in the whole series

Преживяемост	Средна преживяемост (месеци) average survival (months)	Медиана на преживяемостта (месеци) Median survival (months)	95%ДИ 95% CI	survival
Цялата серия (фиг.1)	46.69	30.52	27.65-33.40	For whole group(Fig. 1)
Метахронни-синхронни ЧМ (фиг.2)	43,96 - 48.74	32.10 - 29.01	27-31-36.89 26.28-31.75	Comparative metachronous-synchronous-LM (Figure 2)
При симултанти операции (фиг.3)	47	28.95	25.14-32.55	For simultaneous operations (fig.3)
При пациенти с лигатура на вена порте, завършили втората операция (фиг.4)	40.43	38.97	13.59-64.34	For patients with PVL completed the second operation (Fig. 4)

Фиг. 6. Преживяемост по Kaplan-Meier (цялата група с КРЧМ; сравнителна метахронни-синхронни ЧМ; симултанти оперирани; групата с лигатура клон на вена)

Fig. 6. Kaplan-Meier analysis survival (whole group with CRLM; comparative metachronous- synchronous LM, operated simultaneously; group with PVL)

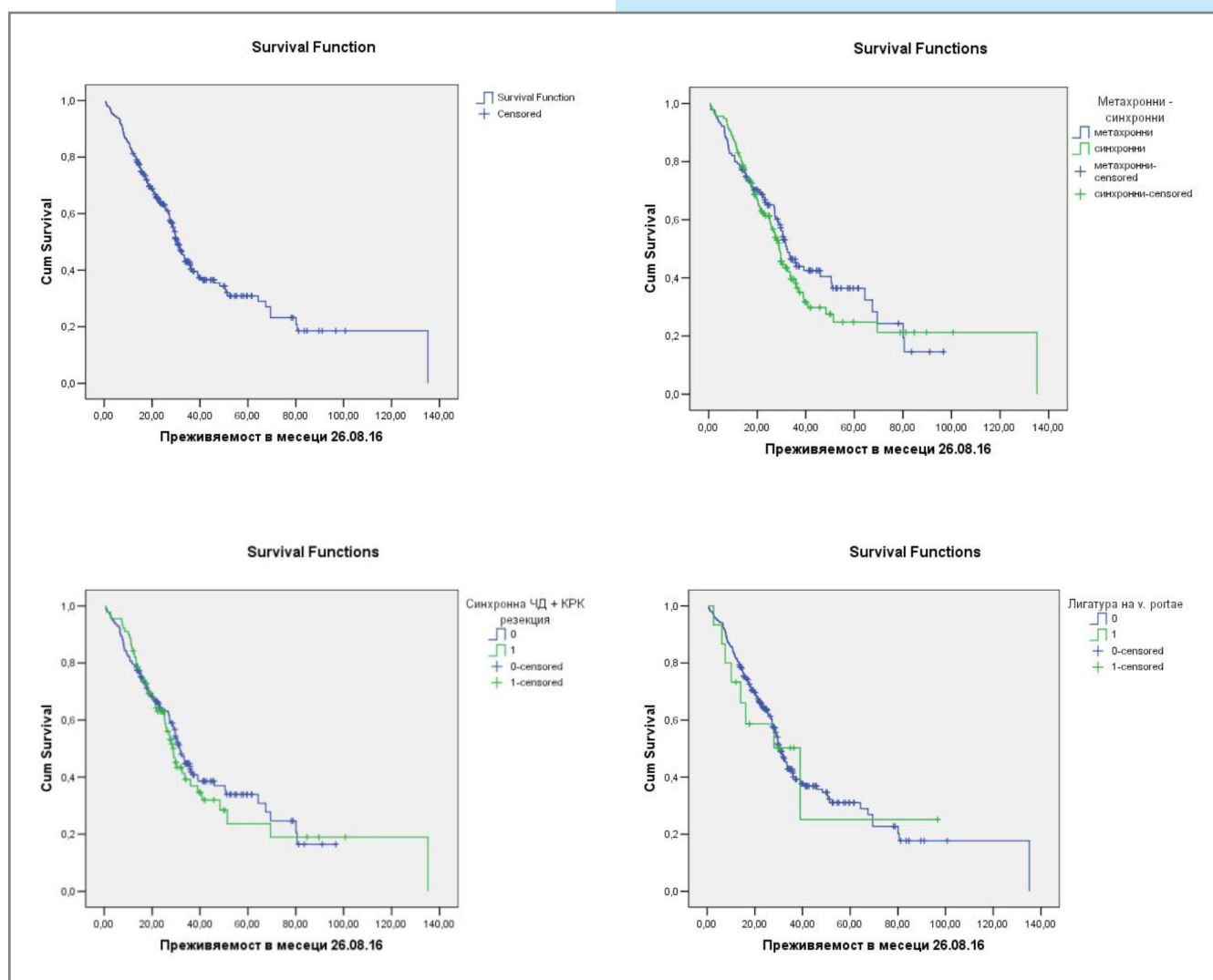


Таблица 3. Влияние на отделни променливи върху преживяемостта при пациенти с приложен двуетапен подход**Table 3.** Influence of certain variables on survival in patients with two-stage approach

ГРУПИ	GROUPS	ФАКТОРИ FACTORS	МЕДИАНА Median survival	p	95% ДИ 95% CI
А	А	Голяма ЧР / major LR	40.9	0.256	2.14-63.52
Б	В		9.54	0.024	6.89-12.11
А	А	Малка ЧР / minor LR	40.53	0.256	-
Б	В		26.37	0.030	13.67-39.10
А	А	Разш. дясна хепатектомия / extended right hemihepatectomy	1.2	0.300	
Б	В		31.97	0.988	-
А	А	Дясна хепатектомия / right hemihepatectomy	40.38	0.751	13.50-63.42
Б	В		30.10	0.001	0.000-24.55
А	А	Бисегментектомия / bisegmentectomy	137.17	0.758	0.21-59.59
Б	В		22.7	0.148	0.00
А	А	ЛВ>3 / nL<3	14.73	0.850	0.00
Б	В		28.97	0.005	5.56-23.91
А	А	Десен колон / right colon	14.73	0.853	0.00
Б	В		39.53	0.107	0.00
А	А	Ляв колон / left colon	30.93	0.774	0.00
Б	В		30.10	0.161	12.67-49.20
А	А	T2-3		0.762	27.45-32.45
Б	В	T4	34.20		0.000
А	А	T2-3	18.60	0.010	11.03-57.37
Б	В	T4			2.94-34.26

А. - двуетапни Б. - останалите, оперирани с КРЧМ

A.-two-stage B.- for the rest operated with CRLM

ОБСЪЖДАНЕ

Напредъкът в ХТ и хирургичната техника направи хирурзите по-агресивни към първоначално нерезектабилните, билатерално разположени, мултифокални КРЧМ. При пациенти с нормален ЧД е възможна оклузия на v.portae в случаи, при които остатъчният ЧП би се редуцирал до < 30% (7,9,11,12,13,14,15). При наличие на положителен отговор към ХТ и/или адекватна хипертрофия на ЧП може да се извърши вторият етап от операцията – чернодробна резекция (7). При първата операция се осъществява малка ЧР на ЧМ в единия лоб с или без комбинация с RFA на лезиите и интраоперативно лигиране на контралатералния клон на v. portae. Това води до атрофия на ипсилатералния лоб и хипертрофия на контралатералния. По този начин се увеличава обемът на бъдещия чернодробен остатък с 10-25% (16,17). Хипертрофията обикновено завършва към третата седмица. На втори етап може безопасно да се извърши голяма резекция на контралатералния дроб (18). При тези пациенти обикновено се провежда и постоперативна ХТ. При този подход няма ограничения за последващата резекция, освен обема и функцията на остатъчния ЧД.

DISCUSSION

The progress achieved in CTX and surgical technique made the surgeons more aggressive two primarily unresectable, bilaterally situated multifocal CRLM. Patients with normal liver enable occlusion of v. portae in cases when the residual liver would be reduced with < 30% (7, 9, 11, 12, 13, 14, 15). In case of positive response to ChT and/or adequate hypertrophy the second stage or the operation could be undertaken – liver resection (7). During the first operation a small LR of LM is conducted in one of the lobes with/without combination with RFA of the lesions and intraoperative ligation of the contralateral branch of v. portae. This leads to atrophy of the ipsilateral lobe and hypertrophy of the contralateral. Thus the volume of the future liver residual is increased with 10-25% (16,17). The hypertrophy usually ends by the third week. During the second stage a large resection of the contralateral part can be performed safely (18). Usually those patients undergo also post-operative ChT. This approach does not set restrictions on the further resection besides the volume and function of the residual liver.

Двуетапната хепатектомия първоначално е създадена като метод за увеличаване на чернодробните регенеративни способности и по този начин създава възможност за радикално отстраняване на заболяването. Най-голямата серия, представляваща двойно центрово международно проучване на Tsai, Chot и Pawlik, проследява двуетапната стратегия при пациентите с КРЧМ и установява приемлив морбидитет и морталитет (19). Вторият етап не е бил възможен при 20–25% от пациентите, планирани първоначално. При тези, при които е завършен, обаче, е постигната дългосрочна преживяемост, сравнима с лекуваните с едноетапна хепатектомия (табл. 2). Няколко малки проучвания съобщават за успеваемост на втория етап при 60–81% от пациентите с билатерални мултифокални КРЧМ (7,13,20,21). По данни на литературата резекцията на множествени лезии - особено ≥ 4 , е противоречива като поведение, с лоша цялостна преживяемост, както и такава без прогресия (21). С появата на по-ефективни ХТ режими, Pawlik и сътр. съобщават за 5-годишна преживяемост при над 50% от пациентите с ≥ 4 ЧМ, лекувани с ЧР и системна ХТ (22). В скорошен мета-анализ на Smith за резултатите при оперираните пациенти с над 4 ЧМ се подчертава предимствата от резекцията (23).

При пациентите с изолирани резектабилни ЧМ 5-годишната преживяемост е 58%, докато при нерезектабилните рядко се постига 3-годишна преживяемост (19). При пациенти с изолирани нерезектабилни ЧМ, отговарящи на downsizing ХТ, хирургичната резекция е единствената възможност за лечение. Обаче, при групата пациенти, отговаряща на downsizing ХТ, но продължаваща да има билобарно заболяване, едноетапната операция не би осигурила възможност за отстраняване на всички ЧМ поради недостатъчния остатъчен чернодробен паренхим и е подходящ двуетапният подход. Необходима е добра селекция, като подходящи за двуетапен подход са само около 6%. Двуетапният подход е възможен за увеличаване на потенциално резектабилните пациенти, включвайки тези с множествени билатерални ЧМ, които не биха имали друга възможност за куративно лечение. Пациентите, недостигнали до втори етап на резекция, биха могли да се селектират по-добре при извършена ХТ преди първата операция. Wichert и съавт. също съобщават, че при пациентите, недостигнали до втория етап, са проведени няколко линии ХТ (24). Считат, че прогресията при системната ХТ е лош прогностичен индикатор при първоначално нерезектабилни метастази (24). Последните проучвания съобщават за 3-годишна преживяемост при 54% до 60% от случаите, а в отделни серии и за 5-годишна преживяемост от 42% (13,24,25,26). При двуетапния подход се отстранява голямо количество чернодробен паренхим, затова съществува и риск от постоперативна ЧН. Първоначалният опит с лигатура на v. portae показва, че има прояви само на преходна ЧН, без развитие на трайна ЧН и смърт (6,13, 24). Важно е да се отчита, че пациентите, включени в двуетапния подход, са с екстензивно заболяване и често получават и екстензивна ХТ. Извършени изследвания отбелязват, че продължителните курсове с oxaliplatin и irinotecan-съдържаща ХТ се

The two-stage hepatectomy was first designed as a method to improve the regenerative capacity of the liver thus creating a possibility for radical elimination of the disease. The most numerous series presenting a two-center international survey of Tsai, Choti, Pawlik, followed the two-stage strategy in patients with CRLM and established an acceptable morbidity and mortality rate (19). The second stage was not possible for 20–25% of the initially planned patients. Where it was finalized, though, a long-time survival was achieved, comparable with the patients treated by one-stage hepatectomy (Table 2). Several small surveys reported successful second-stage intervention in 60–81% of the patients with bilateral multifocal CRLM (7, 13, 20, 21). Historically, the resection of multiple lesions - particularly ≥ 4 , is contradictory from the aspect of behavior, with poor overall survival rate, as a one without progression (21). With the appearance of more effective ChT regimes Pawlik et al. reported 5-year survival rate of more than 50% of the patients with ≥ 4 LM, treated by LR and systemic ChT (22). A recent meta-analysis (Smith) of the results of operated patients with more than 4 LM underlined the advantages of the resection (23).

Patients with isolated respectable LM showed a 5-year survival rate of 58%, while the unresectable ones rarely achieved 3-year survival (19). Patients with isolated unresectable LM corresponding to downsizing ChT, the surgical resection is the only option for treatment. But, in the patients' group corresponding to downsizing ChT but continuing to have a bilobar disease, the one-stage operation would not provide a possibility to remove all LM because of the insufficient residual liver parenchyma, thus putting forward the two-stage approach as more appropriate. A good selection is necessary with only about 6% of the candidates adequate for two-stage approach. The two-stage approach is an option to increase the number of potentially respectable patients, including those with multiple bilateral LM that otherwise have no other curative option. The patients that had not reached a second resection stage could be selected better if they had undergone a ChT before the first operation. Wichert et al. also reported that patients, who had not reached the second stage had been subjected to several ChT lines (24). They suggested that the progression of the systemic ChT is a bad predictive indicator in case of primarily unresectable metastases (24). The last studies reported 3-year survival in 54% to 60% of the cases and, in some series, 5-year survival of 42% (13, 24, 25, 26). The two-stage approach removes a large amount of liver parenchyma thus there is a risk of post-operative liver failure. The primary experience with ligation of v. portae showed that there were signs of transient liver failure only, without development of permanent liver failure and death (6, 13, 24). It is important to consider that patients, subjected to the two-stage approach have an extensive disease and often get an extensive ChT. Some studies have shown that the long-term courses with oxaliplatin and irinotecan-containing ChT were

свързват с чернодробна увреда и възможно увеличаване на периоперативния морбидитет и морталитет (26). Важна е координацията между онколозите и хирурга за оптимизиране продължителността на ХТ и съответно намаляване рисковете за пациента.

В нашето проучване от планираните за двуетапна хепатектомия 35 пациенти с лигатура на клон от вена порте, само при 17 се извърши втората операция (49%). По-ниският процент успеваемост се дължи на разширените критерии в началните етапи от прилагането на подхода. И напротив, пациентите, завършили двуетапния подход на лечение, показаха стабилно заболяване или частичен отговор към ХТ. Настъпилите постоперативни усложнения в тази група са малки и от общ характер и само при един пациент е IIIb по Dindo-Clavien. В нашето проучване, медианата на преживяемост (по Каплан-Майер) при пациентите с приложени мултимодален подход е 38.97 м. (по-голяма спрямо останалите, при които е 30.52), без да има статистическа значимост ($p=0.898$). Тригодишна преживяемост се наблюдава при 32% от пациентите, завършили двуетапния подход.

Оценката на различните фактори върху преживяемостта при пациентите с приложени двуетапен подход показва, че нито един от тях няма значимо влияние върху преживяемостта, в сравнение с пациентите, лекувани с други подходи. Статистически значимите резултати показват по-добра преживяемост при извършване само на дясна хепатектомия - 40 месеца и < 3 ЛВ около първичния тумор - 29 месеца ($p<0.030$, $p<0.001$, $p<0.005$).

Обобщавайки резултатите от преживяемостта - дори и при наличие от самото начало на билатерални, мултифокални ЧМ, пациентите могат да бъдат успешно лекувани и да постигнат преживяемост, сравнима с едноетапните ЧР. Данните подсказват, че дори и при екстензивно метастатично заболяване, при селектирани пациенти може да се постигне значителна преживяемост с използването на двуетапни ЧР, а също и задоволителен контрол върху заболяването. Според нас двуетапният подход може да бъде прилаган безопасно, дава сходни на едноетапните ЧР морбидитет и морталитет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пациентите с мултифокални, билатерални КРЧМ двуетапният подход е възможност за куративно лечение, с приемлив морбидитет и морталитет. Използването на PVL може да намали честотата на постоперативната ЧН. При правилна селекция и проследяване на пациентите, двуетапният подход води до дългосрочна преживяемост, сравнима с тази при пациенти с едноетапна чернодробна резекция. Мултидисциплинарният подход е най-точната форма, осигуряваща правилна селекция и поведение при пациентите, обсъждани за двуетапен подход, с оглед оптимизиране на терапевтичното поведение и клинични резултати.

associated with liver damage and possible increase of the peri-operative morbidity and mortality rate (26). The coordination between the oncologists and surgeons for the optimization of ChT, respectively reducing the possible risks for the patient is important.

In our survey of the planned 35 patients for two-stage hepatectomy with ligature of a branch of vena portae only 17 were subjected to the second operation (49%). The lower success rate was due to the enhanced complexity of criteria in the initial phases of the implementation of the approach. And, on the contrary, the patients that had finalized the two-stage treatment approach showed a stable disease or a ChT response. The post-operative aggravations in this group were small, of general character, and only one patient was IIIb after Dindo-Clavien. In our survey, the survival median (after Kaplan-Meier) of the patients subjected to multimodal approach was 38.97 months (greater than that of the others - 30.52 months) without statistical significance ($p=0.898$). Three-year survival was evidenced for 32% of the patients that finalized the two-stage approach.

The assessment of the various factors on the survival rate among patients who underwent two-stage approach showed that neither of them had significant effect on survival compared to the situation with patients treated by other approaches. The statistically significant results showed better survival rate only for right hepatectomy - 40 months and < 3 LN around the primary tumor - 29 months ($p<0.030$, $p<0.001$, $p<0.005$).

Generalizing the results for the survival rate - even in the presence from the beginning of bilateral, multifocal LM, the patients can be successfully treated and achieve a survival rate comparable to one-stage LR. The data suggest that, even in the case of an extensive metastatic disease, selected patients can achieve substantial survival rate by two-stage LR, as well as satisfactory disease control. According to us the two-stage approach can be implemented safely and produces morbidity and mortality rate similar to those of one-stage liver resection.

CONCLUSION

For patients with multifocal bilateral CRLM the two-stage approach is an option for curative treatment with acceptable morbidity and mortality rate. The implementation of PVL can reduce the rate of post-operative liver failure. When the selection is proper and the patients are monitored, the two-stage approach leads to long-term survival comparable with that of patients with one-stage liver resection. The multidisciplinary approach is the most precise form guaranteeing adequate selection and behavior among patients considered for two-stage approach with a view to optimization of the therapeutic course and clinical results.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108.
2. Steele GJ, Ravikumar TS. (1989) Resection of hepatic metastases from colorectal metastases: biologic perspectives. *Ann Surg* 210:127–138.
3. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, Dibartolomeo M et al. (2009) Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 20:1842–1847.
4. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005, 241:715–722, discussion 722–724.
5. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al.: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004, 239:818–825; discussion 825–827.
6. Togo S, Nagano Y, Masui H, et al.: Two-stage hepatectomy for multiple bilobar liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005, 52:913–919.
7. Adam R, Laurent A, Azoulay D et al. (2002) Two stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 232:777–85
8. Dindo D, Demartines N, Clavien P (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213.
9. Japanese gastric cancer association (1998) Japanese classification of gastric carcinoma-2-nd edition. *Gastric cancer* 1:10–24
10. Abdalla E, Barnett C, Doherty D et al. (2002) Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 137:675–80
11. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P et al. (2005) In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 241:277–85
12. Elias D, Ouellet J, Osmak L et al. (2004) Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. *Hepatogastroenterology* 51:1788–91
13. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E et al. (2004) A two stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 240: 1037–51
14. Shimada H, Tanaka K, Masui H et al. (2004) Results of surgical treatment for multiple bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 389:114–21
15. Takayama T, Makuuchi M (2004) Preoperative portal vein embolization: is it useful? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11:17–20
16. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M et al. (1997) Association Francaise de Chirurgie. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Br J Surg* 84:977–980
17. Bolton J, Fuhrman G (2000) Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 231:743–751
18. Taub R (2004) Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:836–47
19. Pawlik T, Schulick R, Choti M (2008) Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 13:51–64
20. Tsai S, Marques H, Jong M et al. (2010) Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB* 12:262–9
21. Hughes K, Simon R, Songhorabodi S et al. (1986) Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100:278
22. Pawlik T, Abdalla E, Ellis L et al. (2006) Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg* 10:240–8
23. Smith M, McCall J (2009) Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 96:1101–13
24. Wicherts D, de Haas R, Andreani P et al. (2010) Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 97:240
25. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. (2004) Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240:1052–64
26. Vauthey J, Pawlik T, Ribero D et al. (2006) Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 24:2065–72

Адрес за кореспонденция:

Д-р Иван Василевски, дм
Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология, ВМА-София

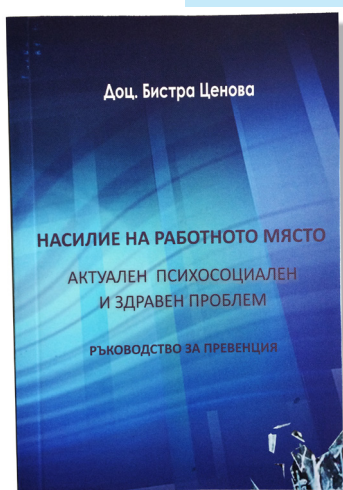
Address for correspondence:

Ivan Vasilevski, MD, PhD
Clinic of hepatobiliary, pancreatic and transplant surgery, MMA-Sofia

НАСИЛИЕ НА РАБОТНОТО МЯСТО – АКТУАЛЕН ПСИХОСОЦИАЛЕН И ЗДРАВЕН ПРОБЛЕМ РЪКОВОДСТВО ЗА ПРЕВЕНЦИЯ

Автор: Доц. Бистра Ценова

Издание на НЦОЗА, 2017
ISBN 978-954-8404-37-2



VIOLENCE AT WORK - A PSYCHOSOCIAL AND HEALTH PROBLEM OF THE PRESENT DAY PREVENTION GUIDANCE

Author: Assoc. Prof. Bistra Tzenova

Edition of NCPHA, 2017
ISBN 978-954-8404-37-2

Разглежданата от доц. д-р Бистра Ценова тема е особено актуална днес, когато се обръща все повече внимание на превенцията и недопускането на дискриминация и осигуряването на равни възможности с цел повишаване на удовлетвореността от труда и като цяло на качеството на живот. Последователно в пет глави са представени същността на тормоза на работното място, факторите, които го обуславят, последствията и мерките за предотвратяването му, използвайки интегративния биопсихосоциален модел за взаимовръзки между физическата работна среда, личностните ресурси, психосоциалната работна среда и участието в живота на общността. Всяка глава включва богата библиографска справка за изследователи и практики. Книгата дава възможност за само-тестиране и проверка на знанията.

Монографията представя изчерпателно и същевременно стегнато директните и скритите форми на насилие и тормоз и различните им проявления, всички които водят до последствия, аналогични с тези на синдрома бърнаут. Психическите травми ескалират в психосоматични разстройства и влошено здраве. Като косвени и дългосрочни последствия това се отразява не само в индивидуален план, но има значение и за организациите, и за обществото като цяло, включително като икономически показатели и конкурентоспособност.

Бистра Ценова задълбочено описва факторите, които способстват за появата на системен психологичен тормоз, т.е. мобинг, на работното място: организационна среда, социо-културни, икономически фактори, индивидуални и личностови. Тя представя последствията от този феномен върху здравето и качество на живот, развиването на посттравматично стресово разстройство, понижената или

The topic considered by Dr. Bistra Tzenova is especially relevant today, when attention is paid to prevention and non-discrimination and the provision of equal opportunities in order to increase the satisfaction of the work and the overall quality of life. Consecutively, five chapters present the essence of workplace harassment, the factors that determine it, the consequences and measures to prevent it, using the integrative bio-psychosocial model for interrelations between the physical working environment, personal resources, the psychosocial working environment, and participation in community life. Each chapter includes rich bibliographical references for researchers and practitioners. The book allows self-test and knowledge verification.

The monograph presents comprehensively and at the same time tightly the direct and hidden forms of violence and harassment and their various manifestations, all of which lead to consequences analogous to those of the burnout-syndrome. Psychic traumas escalate into psychosomatic disorders and poor health. In the form of indirect and long-term consequences, this is reflected not only on an individual basis but also for organizations and for society as a whole, including economic indicators and competitiveness.

B. Tzenova describes in depth the factors that contribute to the emergence of systemic psychological harassment in the workplace, i.e. mobbing: organizational environment, socio-cultural and economic factors, individual and personality. She presents the consequences of this phenomenon on health and quality of life, the development of post-traumatic stress disorder, reduced or absent work satisfaction, working

отсъстваща удовлетвореност от труда, работоспособността и отсъствията по болест, социалната изолация, самотността, самоубийствата. Представени са данни от последните проучвания в Европа и актуалното положение в България..

Представеният обзорец систематизиран детайлно структуриран материал е инструмент за диагностициране и отлично средство, което да послужи за разпознаването и промяната в нагласите, включително на пасивните наблюдатели, към недопускане на насилието на работното място и превенцията му. В тази връзка са именно посланията на авторката в посока осъзнаване и идентифициране на проблема, неговата превенция и ефективността и ефикасността на мерките за недопускането му.

Темата е безспорно актуална и в по-широк аспект. През последните години ставаме свидетели на все по-ниска удовлетвореност от живота и все повече агресивни прояви и инциденти, отключени от битови ситуации, агресия на пътя и в училищата. Толерантността към агресия и насилие в обществото ни като цяло е повишена. Много от случаите остават недокладвани и извън статистиките. Продължаващото години усещане за несигурност и липсата на нагласи към активна позиция съдейства за ескалиране на агресията. Високите нива на стрес, влошеното физическо и психическо здраве, се дължат до голяма степен на неудовлетвореността от труда и качеството на условията, предлагани на работното място най-малкото поради факта, че професионалната идентичност е основна част от цялостната личностна самоопределеност.

Допълнителен фактор, който прави представения труд много важен е, че въпреки вниманието към проблема и епидемиологични изследвания в Европа, у нас все още не се говори достатъчно за насилието в професионална среда, малко се знае за неговите форми и изразеност, разпространение и последиствия – за здравето, бизнеса и обществото като цяло. Психичното насилие на работното място (мобинг) остава извън обсега на внимание не само на широката общественост, но и на специалистите по професионално здраве и здравни грижи. Този факт благоприятства негативната тенденция България да продължава да заема последните места по отношение индикаторите за покриване на минималните стандарти за качеството на живот.

Вниманието към значимостта на мобинга може да бъде успешно привлечено чрез последиствията, до които води. На индивидуално ниво това са стрес, загуба на самооценка, ниска ефективност, нерабо-

capacity and absenteeism, social isolation, loneliness, suicide. Data from the latest research in Europe are presented as well as the current state in Bulgaria.

The presented systematized and detailed structured material is both a diagnostic and excellent tool for identifying and changing of attitudes, including these of passive observers, to violence non-admission at work and its prevention. In this regard, it is precisely the author's messages in the direction of awareness rising and identification of the problem, its prevention and the effectiveness and efficiency of the measures for its non-admission.

The theme is undoubtedly up-to-date in a broader perspective as well. In the recent years we have witnessed a lower level of satisfaction with life and increasing aggressive events and incidents, triggered by domestic situations, aggression on the road and at schools. Tolerance towards aggression and violence in our society as a whole is enhanced. Many cases remain unreported and out of statistics. Years of years of insecurity and lack of attitudes to an active position have facilitated aggression escalation. High levels of stress, impaired physical and mental health are largely due to job dissatisfaction and the quality of workplace conditions, at least because professional identity is an essential part of the overall personal self-determination.

An additional factor that makes the presented work very important is that despite the attention to the problem and epidemiological research in Europe, we in Bulgaria still do not talk about violence in a professional environment enough, we know little about its forms and expression, dissemination and consequences for the health, the business and the society as a whole. Work related psychological violence (mobbing) remains out of reach not only by the general public, but also by occupational health professionals and healthcare. This fact favors the negative tendency for Bulgaria to continue to occupy the last positions regarding the indicators for meeting the minimum standards for the quality of life.

Attention to the importance of mobbing can be successfully attracted by the consequences it leads to. On an individual level these are stress, loss of self-esteem, low efficiency, incapacity, physical and health problems, suicidal thoughts and death due to inattention and non-compliance with the

тоспособност, физически и здравословни проблеми, суицидни мисли и смърт поради невнимание и неспазване на изискванията за безопасен труд. Мобингът засяга жертвата не само психически, но и физически. Ефектите му обхващат депресия, страхови състояния, липса на концентрация на работното място, емоционално изживяване на стреса и шока от несправедливостта, нарушения на съня, сърдечно-съдови заболявания, кожни и алергични прояви, стомашно-чревни разстройства, хронично главоболие до пост-травматично стресово разстройство. Всички тези симптоми и разстройства често не се разпознават като провокирани от хроничния стрес и тормоза на работното място и от опитни клиницисти и психиатри без съответната подготовка и знания за свързани с труда фактори и проявления на стреса.

В по-широк социален план неефективността на жертвата се отразява на постиженията на организацията, а икономически – и на обществото като цяло. В книгата е засегнат и актуалният проблем за разпространението и интензивността на агресията, които днес са придобили застрашаващи размери. Б. Ценова представя резултати от пилотни изследвания у нас разкриващи тенденция на нарастване на агресивния потенциал във възрастовия диапазон от 15 г. (вече повишен) до 65 години.

Монографията „Насилие на работното място – актуален психосоциален и здравен проблем“ е с безспорен приносен характер и популяризирането ѝ с достигането до максимален брой потребители – работещи, работодатели, здравни специалисти, вземащи политически решения е обществена необходимост. Монографията предоставя основата за планиране и провеждане на задълбочени и представителни изследвания у нас с цел създаване и внедряване на превантивни програми, чиято необходимост е безспорно доказана.

Доц. д-р Маргарита Бакрачева -
ИИНЧ-БАН

requirements for safe work. Mobbing affects the victim not only mentally but physically. Its effects include depression, anxiety, lack of concentration in the workplace, emotional stress and injustice shock, sleep disturbances, cardiovascular diseases, skin and allergic symptoms, gastrointestinal disorders, chronic headaches to post-traumatic stress disorder. All of these symptoms and disorders are often not recognized as provoked by chronic stress and harassment in the workplace even by experienced clinicians and psychiatrists without adequate training and knowledge of work-related factors and stress manifestations.

In a wider social sense, the victim's ineffectiveness affects the achievements of the organization and the economy - and society as a whole. The book also addresses the current problem of the spread and intensity of aggression that have now become threatening. B. Tzenova presents the results of pilot studies in our country revealing a tendency to increase the aggressive potential level in the age range of 15 years (already increased) to 65 years.

The monograph „Violence at Work - a psychosocial and health problem of the present day” is of undisputed contribution, and its popularization and outreach the maximum number of users - workers, employers, health care professionals, policymakers - is a public need. The monograph provides the basis for planning and conducting in-depth representative research in Bulgaria to create and implement preventive programs, the necessity of which is undoubtedly proven.

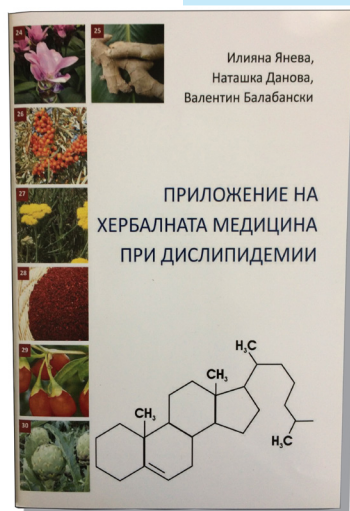
Assoc. Professor Dr. Margarita Bakracheva
Bulgarian Academy of Sciences

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХЕРБАЛНАТА МЕДИЦИНА ПРИ ДИСЛИПИДЕМИИ

Автори:

Доц. д-р Илияна Янева,
Доц. д-р Наташка Данова,
д-р Валентин Балабански

Издание на НЦОЗА, 2017
ISBN 978-954-8404-36-5



APPLICATION OF HERBAL MEDICINE IN DYSLIPIDEMIES

Authors:

Assoc. Prof. Dr. Iliana Yaneva,
Assoc. Prof. Natashka Danova,
Dr. Valentin Balabanski

Edition of NCPHA, 2017
ISBN 978-954-8404-36-5

Книгата „Приложение на хербалната медицина при дислипидемии“, с автори доц. д-р Илияна Янева, доц. д-р Наташка Данова и д-р Валентин Балабански, е оригинален авторски труд с акцент върху едно от сериозните съвременните заболявания на населението в България - хиперлипидемията.

Както личи от заглавието в него са описани съвременни и актуални данни относно различни аспекти (фармакологични, социални и др.) на това заболяване у нас, както и набор от лекарствени растения, използвани основно в народната медицина за нейното лечение.

В структурно отношение трудът е разделен в десет глави, като в първите шест е направен подробен анализ на литературните данни относно медико-социалните аспекти на това състояние в България, като е дадена препратка и са представени данни от Европа и света. Тук прави добро впечатление изнесените сведения и посочените примери и обяснения на биологичните механизми, чрез които това състояние води до опасност за здравето на човека, като това е допълнително илюстрирано с графики и таблици.

Втората част обхваща подробно описание на растителни видове, използвани в традиционната и официналната медицина за лечение на наднормените нива на холестерол в организма. Сериозно място в тази част е отделено на фармакологичните ефекти на всяко растение (подкрепени с цитиране на много източници) и описанието на химичния състав в стегнат и подреден вид.

Добавени са и препоръки за начина на употреба на всяка растителна субстанция, което придава завършен вид на труда и така авторите успяват да ни убедят, че фитотерапията намира своето

The book „Application of Herbal Medicine in Dyslipidemias“, with authors Assoc. Prof. Dr. Iliana Yaneva, Assoc. Prof. Natashka Danova and Dr. Valentin Balabanski, is an original author's work focusing on one of the serious contemporary diseases of the population in Bulgaria - hyperlipidemias.

Modern and up-to-date data on various aspects (etiological, pathogenetic, pharmacological, social, etc.) of this disease in our country are described, as seen by the title, as well as a set of medicinal plants used mainly in folk medicine for its treatment.

Structurally, the work is divided into ten chapters, and in the first six is a detailed analysis of the literary data on the medical and social aspects of this condition in Bulgaria, with a reference and presented data from Europe and the world. Here is a good impression of the information provided and the examples and explanations of the biological mechanisms through which this condition is dangerous to human health, as further illustrated by graphs and tables.

The second part covers a detailed description of plant species used in traditional and official medicine to treat overdose cholesterol levels in the body. A serious place in this section is dedicated to the pharmacological effects of each plant (supported by citation of many sources) and the description of the chemical composition in a tight and orderly manner.

There are also recommendations for the use of each herbal substances, which gives a complete look at the work, and so the authors manage to convince us that phytotherapy has its place in the treatment of diseases of blood circulation organs (BOC).

място в лечението на болести на органите на кръвообращението (БОК).

В тази връзка трябва да се направят съответните изводи и да се очертаят насоки за възможни бъдещи проучвания върху химичния състав на видовете, а също и разширяване на познанията върху техните фармакологични активности.

В заключение, смея съвсем отговорно да кажа, че книгата е стойностна не само с научния си вид. Тя представлява интерес и за широк кръг читатели с научно-популярните си данни относно фитохимичните особености на всеки един от видовете, неговите фармакологични ефекти и приложенията при лечение на хиперлипидемията.

Доц. маг. фарм. Илия Желев, д.б.,
Факултет по фармация, МУ-Варна

In this regard, appropriate conclusions should be drawn and outline guidelines for possible future studies on the chemical composition of plant species, as well as broadening knowledge of their pharmacological activities.

In conclusion, I dare to say that the book is valuable not only with its scientific nature. It is also of interest to a wide range of readers with their scientifically popular data on the phytochemical characteristics of each species, its pharmacological effects and its applications in the treatment of hyperlipidemias.

Assoc. Pharm. Ilia Zhelev,
Faculty of Pharmacy, Medical University-Varna

РЪКОВОДСТВО ПО ЗАЩИТА ОТ НЕЙОНИЗИРАЩИ ЛЪЧЕНИЯ

Авторски колектив:
Проф. Мишел Израел, дм,
Доц. Михаела Иванова, дм,
Цветелина Шаламанова, дм,
Виктория Зарябова

Издание на НЦОЗА, 2017
ISBN 978-954-8404-35-8



MANAGEMENT ON PROTECTION FROM NON-IONIZING RADIATION

Author's team:
Prof. Michel Israel, MD,
Assoc. Prof. Michaela Ivanova, PhD,
Tsvetelina Shalamanova, PhD,
Victoria Zaryabova

Edition of NCPHA, 2017
ISBN 978-954-8404-35-8

Ръководството по защита от нейонизиращи лъчения съдържа съвременна информация, резултати, разсъждения и мисли, базирани на дългогодишните проучвания на автора и създадената от него лаборатория „Физически фактори“, свързани с целия спектър на нейонизиращите лъчения, въздействието им върху човека, методите за оценка на експозицията и риска, и методите за намаляване на това въздействие, както и анализ на политиката за защита на здравето.

Ръководството е разработено по проект „Подобряване на контрола и информационните системи за превенция на риска в здравеопазването“ по Програма BG 07 „Инициативи за обществено здраве“, с финансовата подкрепа на Норвежкия финансов механизъм (НФМ) 2009-2014 г. и финансовия механизъм на Европейското икономическо сътрудничество (ФМ на ЕИП) 2009-2014 г.

Монографията дискутира най-съвременните тенденции в областта на биологичните и здравните ефекти от въздействието на нейонизиращите лъчения в работната и околната среда, в нормирането, в методите за измерване и оценка на експозицията, както и подходите, прилагани в света, по отношение на превенцията на риска. Едновременно с това, Ръководството стъпва на стабилна основа от публикации през XX-ти век, които разработват методологията на измерването, както и принципите на профилактика.

Сериозните противоречия в литературата тук са обсъдени подробно и част от тях могат да намерят отговори, особено в областта на терминологията, на методите за измерване и неточностите в науката, на критериите за нормиране на нейонизи-

The Non-Ionizing Radiation Protection Guide contains up-to-date information, results, reflections and thoughts based on long-term research by the author and his „Physical Factors“ laboratory related to the whole range of non-ionizing radiation, human exposure, and risk, and methods to mitigate this impact, as well as an analysis of health protection policy.

The management was developed under the project „Improving control and information systems for risk prevention in healthcare“ under the BG 07 „Public Health Initiatives“ project with the financial support of the Norwegian Financial Mechanism (NFM) 2009-2014 and the financial mechanism of the European Economic Cooperation (EEA FM) 2009-2014

Monography discuss the latest developments in the field of biological and health effects from exposure to non-ionizing radiation in the workplace and environment, the norms, the methods of measurement and evaluation of exposure, and the approach applied in the world in terms of prevention of risk. At the same time, the Guide builds on a solid basis from twentieth-century publications that develop measurement methodology and principles of prophylaxis.

The serious contradictions in the literature here are discussed in detail, and some of them can find answers, especially in terms of terminology, methods of measurement and inaccuracies in science, criteria for normalizing non-ionizing radiation. The different schools, especially the

раиците лъчения. Обсъждат се основно различните школи, особено „старата“ традиционна руска школа в нормирането на остро и хронично въздействие, в сравнение с „новата“ западноевропейска и американска школа на доказаните ефекти от кратко-трайно въздействие. Правят се сравнения както на концепциите за „признаване“ на вредния ефект, така и на конкретните хигиенни норми и стандарти за защита на населението и работещите.

Поотделно и заедно се разглеждат различни аспекти на защитата на човека от въздействие от целия спектър на нейонизиращите лъчения – от статичните полета (електрическо и магнитно поле), до оптичните полихроматични и лазерни лъчения.

Прави се анализ на методите за оценка на риска при различни източници, честотните обхвати и конкретните „облъчвания“ на човека в работната среда, в населените места и в бита от тези източници.

Измерванията и оценката на експозицията на нейонизиращите лъчения са дискутирани на основата на физиката, науката за измерванията. Обсъдени са подробно някои сериозни неточности при измерванията (систематични и случайни), които е невъзможно да бъдат оценени от лица с недостатъчна компетентност и практика в подобни измервания.

Особено внимание е отделено на политиката на Световната здравна организация и на Европейския съюз, както и на последващите задачи, предстоящи пред националното ни законодателство, в областта на контрола, оценката на експозицията и риска, колаборацията със страните от Балканите, както и с другите страни-членки на ЕС. Обсъждат се политиките на превенция - принципите ALARA („Възможна най-голяма защита, достигната на основата на разумно постижимото“), Prudent avoidance („Благоразумно избягване“), Precautionary principle („Принцип на превантивност/предупреждение“).

Книгата е продължение на подобни издания с участието на автора у нас, но за пръв път обхваща всички аспекти на проблема за защитата на човека от въздействието на нейонизиращите лъчения. Тя може да бъде както основа за подготовка в университета по различни основни и специализирани курсове, така е и част от науката „медицинска физика“ в най-съвременния ѝ вид. Същата може да е и „настолна книга“ за обучение на специалистите по измерване, оценка на експозицията и риска, защитата от нейонизиращите лъчения. В някои свои части монографията може да бъде достатъчно ясно четиво и за гражданите, които

„old“ traditional Russian school in regulating acute and chronic impact, are being discussed, compared to the „new“ West European and American schools of proven short-term effects. Comparisons are made between both the concepts of „recognizing“ the harmful effect and the specific hygiene norms and standards for the protection of the population and workers.

Separately and together, different aspects of human protection are addressed by the impact of the entire spectrum of non-ionizing radiation - from static fields (electric and magnetic fields) to optical polychromatic and laser radiation.

An analysis of the methods of risk assessment from different sources, the frequency bands and the specific „exposures“ of the person in the working environment, in the settlements and in the household from these sources is made.

Measurements and assessment of exposure to non-ionizing radiation are discussed on the basis of physics, the science of measurement. Serious inaccuracies in measurements (systematic and incidental) that can not be estimated by persons with insufficient competence and practice in such measurements are discussed in detail.

Particular attention is paid to the policies of the World Health Organization and the European Union, as well as to the follow-up to our national legislation in the areas of control, exposure and risk assessment, collaboration with the Balkan countries, States E C. Prevention policies - the ALARA Principles („Possible Most Protected, Reasonably Achievable“), Prudent avoidance, Precautionary principle are discussed.

The book is a continuation of such editions with the author's participation in Bulgaria but for the first time covers all aspects of the problem of human protection from the impact of non-ionizing radiation. It can be both the basis for preparation at the university for various basic and specialized courses, so it is also part of the science of „medical physics“ in its most modern form. It can also be a „desktop book“ for training specialists in measurement, exposure assessment and risk, protection from non-ionizing radiation. In some parts of the monograph, the monograph may also be readily readable for citizens seeking answers to many issues related to irradiation from various

търсят отговори на многото въпроси, свързани с облъчването от различни техногенни източници на нейонизиращи лъчения.

Монографията е структурирана в две основни части:

- глави, съдържащи основните термини и определения, философията на науката при оценка на риска от въздействието на нейонизиращите лъчения, както и разсъждения по самия риск и методите за оценка;
- раздели, обхващащи конкретното приложение на описаната философия при оценката на въздействието на различните нейонизиращи лъчения в работната среда и в населените места.

Проф. Мишел Израел, дм
Национален център по общественото здраве и анализи, София

technogenic sources of non-ionizing radiation.

The monography is structured into two main parts:

- *Chapters containing basic terms and definitions, the philosophy of science in assessing the risk of non-ionizing radiation, as well as risk considerations and assessment methods;*
- *Sections covering the specific application of the described philosophy in the assessment of the impact of various non-ionizing radiation in the working environment and in the settlements.*

Prof. Michel Israel, MD,
National Center for Public Health and Analyzes,
Sofia

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ е много-профилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика, здравен мениджмънт и икономика, епидемиология на инфекциозните и заразни болести, здравето на населението /жените/децата/, промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, храни и хранене, трудова медицина, психично здраве, кризисни ситуации и обществено здраве. Материалите се отпечатват на български и английски език. В списанието се публикуват:

- Научни статии (до 12 стр.): Статиите включват Въведение, Цел, Материал и методи, Резултати, Обсъждане, Заключение и Книгопис.
- Обзори (до 12 стр.): Обзорите трябва да представят значими теми в областта на общественото здраве.
- Дискусия, позиции (до 6 стр.) - засягат всяка област на общественото здраве.
- Мнения, събития (до 1 стр.) - представят актуални, значими или дискуссионни проблеми и важни събития.
- Представяне на нови книги или софтуер (до 1 стр.)

Отговорност на автора: Всички представени за публикуване материали трябва да бъдат оригинални разработки, които не са публикувани до този момент и не са подадени за публикуване другаде. Приетите ръкописи не могат да бъдат публикувани след това в други издания в същия вид, изцяло или на части и на какъвто и да било език, без съгласието на "Българско списание за обществено здраве". Авторите отговарят за всички части от материала си.

Научна етика: Отговорност на авторите е да удостоверят, че всяко изследване върху хора е било одобрено от комисия по медицинска етика.

Поддаване на ръкописите: Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща или на CD/дискета) и като печатно копие (2 копия, формат A4). Материалите от българските автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

Подготовка на ръкописа

Придружително писмо: Ръкописът трябва да бъде придружен с писмо, удостоверяващо, че материалът и данните или части от тях не са били публикувани досега (освен като резюме), както и че материалът не е под печат и не е възложен за рецензиране в друго издание.

Заглавна страница: Вид на ръкописа (оригинална статия, обзор и др.); Заглавие, имена на авторите и месторабота по време на изготвяне на материала; Име и пълен адрес на кореспондиращия автор, телефон, електронна поща; Благодарности към лица и колеги с принос за изследването.

Указания за оформление на материалите: Използват се мерни единици на международната система SI. Да се избягват акроними, освен ако не са общоприети. Акронимите и съкращенията се дефинират при първата им употреба в текста. Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word. Форматът на страниците трябва да бъде A4 с полета от 2,5 cm от всички страни, шрифтът 12-point Times New Roman с 1,5 интервал между редовете. Текстът се подравнява само от ляво.

Резюме: За научни статии се подготвя резюме със следната структура и подзаглавия: Обосновка, Цел, Методи, Резултати и Заключение. При материали без структура (например, методологични материали) се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи.

Ключови думи: Представят се след резюмето.

Таблицы: Таблиците трябва да имат ясни заглавия и при необходимост обяснителни бележки под черта.

Фигури: Всяка фигура се подава като отделен документ/файл. Фигурите се номерират по реда на цитирането им в текста. Всяка фигура трябва се придружава с кратка легенда на отделна страница, която следва Книгописа и е част от текстовия файл. В материалите на българските автори заглавията и текстът към фигурите трябва да бъдат на български и английски език.

Книгопис: Цитираните източници се номерират по реда на посочването им в текста и се описват непосредствено след основния текст. В текста номерът на цитирания източник се поставя в скоби.

BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH is a multidisciplinary journal, which covers the following fields of public health: health policy, health management and economics, epidemiology of non-communicable and communicable diseases, population / women's/ children's health, health promotion and disease prevention, environmental health, foods and nutrition, occupational health, mental health, public health and disasters. The papers are published in both Bulgarian and English. The Journal publishes:

- Original Research Articles (up to 12 pages): Articles should begin with Introduction, followed by Aims, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- Review Articles (up to 12 pages): Reviews should concern topics of current interest in the field of public health.
- Discussion, positions (up to 6 pages) - may address any topic of interest for public health.
- Opinions, events (up to 1 pages) – represent current, relevant or disputable issues and important events.
- New books or Software Reviews (up to 1 page).

Author Responsibility: All submitted manuscripts should be original contributions, not previously published and not under consideration for publication elsewhere. Accepted manuscripts cannot subsequently be published elsewhere in similar form, in whole or in part, in any language, without the consent of Bulgarian Journal of Public Health. Authors are responsible for all parts of their paper.

Scientific Ethics: It is the authors' responsibility to verify that any investigation involving human subjects has been approved by a committee on research ethics.

Manuscript Submission: Materials may be submitted by e-mail or on CD/diskette and as a hard copy (2 copies, A4 format). Materials of Bulgarian authors should be written in Bulgarian and English, and those of foreign authors – only in English.

Manuscript Submission Directions

Cover Letter: The submitted manuscript should be accompanied by a cover letter stating that the paper and the data have not been previously published, either in whole or in part (unless as an abstract), and that no similar paper is in press or under review elsewhere.

Title Page: Type of manuscript (Original Article, Review Article, etc.); Title, Authors names and affiliations at the time the work has been created; Corresponding author's name, mailing address, telephone number, e-mail; Acknowledgements, including colleagues who contributed to the research.

Directions: Use SI units of measure. Avoid acronyms unless they are widely recognized. Define acronyms and abbreviations at first mention in text. Provide submitted manuscript files in a Microsoft Word processing format. Format the manuscript files for A4 size paper with 2.5 cm margin on all sides. Use 12-point Times New Roman, 1.5 spaced. Align text only on the left side.

Abstract: For research articles, provide a structured abstract, with headings for Background, Methods, Results, and Conclusions. Unstructured abstracts are allowed for papers of different kind (eg, methodology papers). Abstracts are limited to 250 words.

Key words: After the abstract key words should be provided.

Tables: Tables should have clear titles and explanatory footnotes.

Figures: Each figure should be submitted as a separate document. Submit figures in final form, suitable for publication. Number figures consecutively in the order they are discussed. Provide brief legends for each figure on a separate manuscript page. This page should follow the references and be included as part of the text file.

References: References should be numbered consecutively in order of appearance in the text, and listed immediately after the main text. Reference numbers in the text should be in parenthesis. 1,5 space the references.

