

Том 11, кн. 3

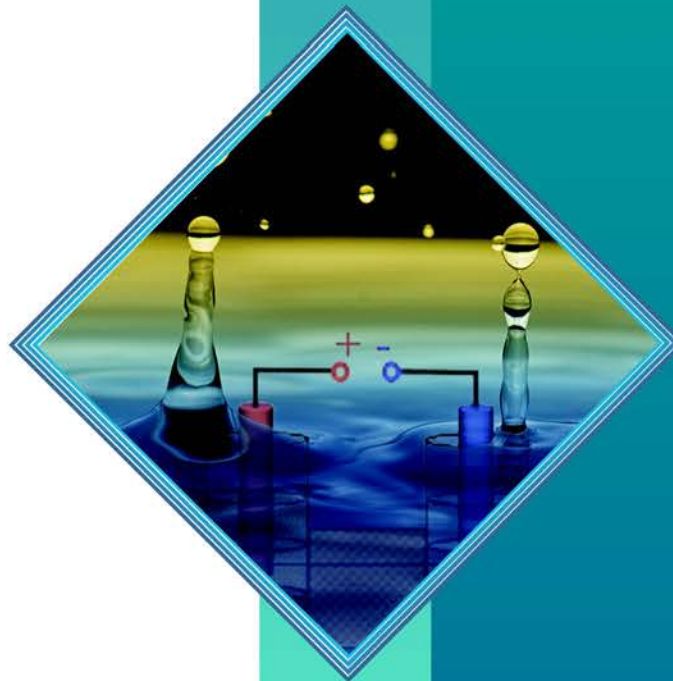
ISSN 1313-860X

Vol. 11, №3

БЪЛГАРСКО
СПИСАНИЕ
ЗА ОБЩЕСТВЕНО
ЗДРАВЕ

2019

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 заразни 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 обществено здраве анализи (<http://ncpha.government.bg>)

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор: Проф. д-р Петко Салчев, дм
Зам. главен редактор: Проф. д-р Пламен Димитров, дм
Отговорен секретар: Татяна Каранешева, дм
Редактор на английски: Калина Сиракова
Стилова редакция и корекция: Татяна Каранешева, дм
Гр. дизайн и предпечат: Боряна Мекушина
WEB администратор: Рени Петкова, дм

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Доц. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)
Проф. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)
Проф. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Илиана Янева, дм (НЦОЗА)
Доц. Красимира Дикова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)
Доц. Михаела Иванова, дм (НЦОЗА)
Доц. д-р Антоанета Манолова, дм (НЦОЗА)
Проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн (НЦЗПБ)
Проф. д-р Валерия Хаджидекова, дм (НЦРРЗ)
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)
Проф. Игнат Игнатов, дф (НИЦМБ)
Доц. д-р Лиляна Чипилска, дм

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 Макхий (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.karanешева@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 quarterly in Bulgarian and English and will be available free on the Website of National Center of Public Health and Analyses (www.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, PhD
Editor in English: Kalina Sirakova
Style editing and correction: Tatiana Karanesheva, PhD
Graphic Design and Prepress: Boryana Mekushina
WEB администратор: Remy Petkova, PhD

EDITORIAL BOARD

Assoc. Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Tsveta Georgieva, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Iliana Yaneva, MD, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Krasimira Dikova, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Natasha Danova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Mihaela Ivanova, PhD (NCPHA)
Assoc. Prof. Antoaneta Manolova, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Todor Kantardzhiev, MD, Dsc (NCRPP)
Prof. Valeria Hadzhidekova, MD, Dsc (NCRPP)
Assoc. Prof. Lidia Georgieva, MD, PhD (MU, Sofia)
Assoc. Prof. Neviana Feschieva, MD, PhD (MU, Varna)
Prof. Silva Alexandrova-Jankulovska, MD, Dsc (MU, Pleven)
Prof. Ignat Ignatov, PhD in Physics (SRCMB)
Assoc. Prof. Lilyana Chipilska, MD, PhD

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Assoc. Prof. Hermann H. Dieter, MD, PhD (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. Dr. Martin McKee (United Kingdom)
Dr. Joao Breda (Portugal)
Prof. Arnstein Mycletun, 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.karanешева@ncpha.government.bg

ISSN 1313-860X

ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА

НЕРЕГЛАМЕНТИРАНИ ПЛАЩАНИЯ В
БЪЛГАРСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА

3

Н. Джафер, Ев. Велева

ПРОУЧВАНЕ И АНАЛИЗ НА
СЪСТОЯНИЕТО НА РАБОТНАТА
СИЛА ОТ МАГИСТЪР-ФАРМАЦЕВТИ В
АПТЕЧНАТА МРЕЖА ЗА ОБСЛУЖВАНЕ
НА НАСЕЛЕНИЕТО В БЪЛГАРИЯ КЪМ
НАЧАЛОТО НА 2019 ГОДИНА

10

Св. Крумов, Ев. Григоров

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА НА
ПРОБЛЕМИТЕ В ЗДРАВНАТА СИСТЕМА
ЗА ДВНАДЕСЕТГОДИШЕН ПЕРИОД
СПОРЕД ЖАЛБИТЕ НА ПОТРЕБИТЕЛИТЕ
ПРЕД ИНСТИТУЦИЯТА НА ОМБУДСМАНА

18

Н. Джафер

ПСИХИЧНО ЗДРАВЕ

ПСИХИЧНО ЗДРАВЕ И СОЦИАЛНИ
НЕРАВЕНСТВА В БЪЛГАРИЯ

25

*В. Димитрова, М. Мартинова, С. Кюркчиев,
З. Зарков*

ХРАНИ И ХРАНЕНЕ

ВЪГЛЕХИДРАТИТЕ В ХРАНИТЕ –
ПОЛЗИ И ВРЕДИ. ЗДРАВНИ ЕФЕКТИ
И ПРЕПОРЪКИ ПРИ ПРИЕМ НА
ВЪГЛЕХИДРАТИ

35

Д. Гюрова

НУТРИГЕНЕТИКА - ИНДИВИДУАЛНИЯТ
ГЕНЕТИЧЕН ТЕРЕН И КАК ТОЙ
ВЗАИМОДЕЙСТВА С НУТРИЕНТНИТЕ
СТИМУЛИ

46

Е. Кузова

HEALTH POLICY AND PRACTICE

UNAUTHORIZED PAYMENTS IN THE
BULGARIAN HEALTHCARE SYSTEM

N. Dhzafer, E.Veleva

STUDY AND ANALYSIS OF
THE STATE OF THE WORKFORCE
FROM MASTER PHARMACISTS IN THE
COMMUNITY PHARMACIES NETWORK
IN BULGARIA AT THE BEGINNING
OF YEAR 2019

S. Krumov, E.Grigorov

NATURE AND DYNAMICS OF THE
PROBLEMS IN THE HEALTHCARE SYSTEM
DURING A TWELVE-YEAR PERIOD BASED
ON THE COMPLAINTS BY USERS TO THE
OMBUDSMAN INSTITUTION

N. Dzhafer

MENTAL HEALTH

MENTAL HEALTH AND SOCIAL
INEQUALITIES IN BULGARIA

*V. Dimitrova, M. Martinova, S. Kyurkchiev,
Z.Zarkov*

FOOD AND NUTRITION

CARBOHYDRATES IN FOOD: ADVANTAGES
AND DISADVANTAGES: HEALTH
EFFECTS AND RECOMMENDATIONS FOR
CARBOHYDRATE INTAKE

D. Gyurova

NUTRIGENETICS - THE INDIVIDUAL
GENETIC TERRAIN AND HOW
IT INTERACTS WITH NUTRIENT
STIMULI

E. Kuzova

ВЛИЯНИЕ НА ВОДА КАТОЛИТ
ВЪРХУ ПОЯВАТА И РАЗВИТИЕТО НА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН GRAFFI ТУМОР ПРИ
ХАМСТЕРИ

Р. Тошкова, Е. Цветкова, И. Игнатов, Г. Глухчев

ЗДРАВЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО

ОЦЕНКА НА СРАВНИТЕЛНАТА
ЕФИКАСНОСТ НА СЕКВЕНИРАНЕТО
ОТ СЛЕДВАЩО ПОКОЛЕНИЕ СПРЯМО
СТАНДАРТНИТЕ ДИАГНОСТИЧНИ ТЕСТОВЕ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН
РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ

Р. Митова, Сл. Джамбазов, Г. Славчев, Т. Веков

58 EFFECTS OF CATHOLYTE
WATER ON THE DEVELOPMENT OF
EXPERIMENTAL GRAFFI TUMOR ON
HAMSTERS

R. Toshkova, E. Zvetkova, I. Ignatov, G. Gluhchev

POPULATION HEALTH

72 ASSESSMENT OF COMPARATIVE
EFFECTIVENESS OF NEXT GENERATION
SEQUENCING VERSUS STANDARD
DIAGNOSTIC TESTS IN PATIENTS WITH
NON-SMALL CELL LUNG CANCER

R. Mitova, S. Djambazov, G. Slavchev, T. Vekov

НЕРЕГЛАМЕНТИРАНИ ПЛАЩАНИЯ В БЪЛГАРСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА

Нигяр Джафер¹, Евелина Велева²

¹Факултет по обществено здраве-МУ-София, ²TU-Ruse

РЕЗЮМЕ

Корупцията в здравеопазването засяга повече хора, отколкото в която и да е друга обществена сфера, поради честотата и спецификата на досега на пациентите с нея. Смята се, че нерегламентираните плащания компенсират част от недостига на средства в здравеопазването. За петгодишен период от време се отчита двукратно увеличение на дела на гражданите, които посочват сферата на здравните услуги сред тези с най-голяма корупция: от 20% през 2002 г. до 40% през 2007 г. В проучването, което проведохме през юни 2019 г. и представяме в този материал, близо 56% от респондентите отговарят, че са им искани допълнително средства „на ръка“ при ползване на услуги в системата на здравеопазването.

Ключови думи: нерегламентираните плащания в здравната система, корупция в здравеопазването, доплащане

ВЪВЕДЕНИЕ

Общата сума на средствата за здравеопазване в България не е толкова ниска по международните стандарти, но сравнително голяма част от нея са индивидуални директни плащания за здравни услуги, като по-голяма част от последните се дават под масата. В доклада на Европейската комисия за България за 2018г. за сектора на здравеопазването е записано, че „Преките плащания от страна на пациентите са значителни, тъй като те трябва да компенсират ниското равнище на публичните разходи“. Българинът плаща повече /здравноосигурителни вноски, формални и неформални индивидуални плащания/, отколкото гражданите на други страни в преход, при това – за по-лоши услуги. Не на последно място, достъпът на най-уязвимите групи на обществото до медицински услуги е ограничен и неравностоен (5,6).

За петгодишен период от време се отчита двукратно увеличение на дела на гражданите, които посочват сферата на здравните услуги сред тези с най-голяма корупция: от 20% през 2002 г., до 40% през 2007 г. Този резултат поставя здравеопазването на трето място след митниците и съдебната система. Подобни са резултатите и от оценката на обществото по отношение на степента на разпространение на корупционните практики сред лекарите. Близо две трети от гражданите смятат, че почти всички или повечето лекари са замесени в корупционни практики,

UNAUTHORIZED PAYMENTS IN THE BULGARIAN HEALTHCARE SYSTEM

Nigyar Dhzafer¹, Evelina Veleva²

¹Faculty of Public health-MU-Sofia, ²TU-Ruse

ABSTRACT

Healthcare corruption affects more people than in any other public sphere because of the frequency and specificity of the contact of the patients with it. Unauthorized payments are thought to offset some of the shortfalls in healthcare. For five years, there has been a double increase in the proportion of citizens who state that the health services sector is among the most corrupted sectors: from 20% in 2002 up to 40% in 2007. In the survey we conducted in June 2019 and present in this material, nearly 56% of the interviewed said that they were asked for extra funds „given by hand“ when using health care services.

Keywords: unauthorized payments in the Bulgarian Healthcare System, corruption in healthcare, surcharge

INTRODUCTION

The total amount of funds for health care in Bulgaria is not so low by international standards, but a relatively large part of it is direct payments for health care services made by individuals, with the majority of the latter being given secretly. The 2018 European Commission report for Bulgaria for the healthcare sector states that „The direct payments from patients are a significantly big amount as they have to offset the low level of public spending.“ Bulgarians pay more (for health insurance contributions, formal and informal individual payments) than citizens of other countries in transition, and for worse services. Last but not least, access to health services for the most vulnerable groups of society is limited and unequal (5, 6).

For five years there has been a double increase in the proportion of citizens who state that the health services sector is among the most corrupted: from 20% in 2002 up to 40% in 2007. This result puts health care in third place after customs and the judiciary. Similar are the results of the public assessment of the prevalence of corrupt practices among physicians. Nearly two-thirds of the citizens believe that almost all or most doctors are involved in corrupt practices, ranking doctors immediately after customs officers and law enforcement

като по този показател лекарите се нареждат веднага след митничарите и представителите на правораздавателни и правоохранителни органи, изпреварвайки данъчните служители, политическия елит, министри и кметове (1).

По-високият процент случаи на корупционен натиск, изведени от личен опит на респондентите, може да отразява по-честия контакт с лекари, отколкото с митничари или полицейски служители. Корупцията в здравеопазването засяга повече хора, отколкото в която и да е друга професионална група, т.е. щетите от нея се понасят от най-широки обществени кръгове. За разлика от други типове „малка корупция“, при това крайният потребител на здравни услуги е обект на корупционен натиск без да има голям личен избор относно корупционното си поведение.

Често се лансира идеята, че неформалните плащания в здравния сектор не са корупционни, ако следват здравната услуга, а не я предхождат.

При упражняването на осигурителни права като временна нетрудоспособност / болнични листове/, трайна нетрудоспособност и трудоустрояване пациентите могат да бъдат жертва на изнудване, но могат да бъдат съучастници с лекарите в извличане на неполагаща се облага / далеч по-голяма от стойността на подкупна или подаръка/ от осигурителните и пенсионни фондове.

В здравеопазването има и друг тип корупция - корупцията на пазара на лекарства, злоупотребите при финансирането на болниците от НЗОК, административната корупция, свързана с управлението и контрол върху доставчици на здравни услуги, както и върху прилагането на хигиенно-епидемиологичните стандарти и стандартите по безопасност на труда при регулирането на търговската дейност, обновяване на позитивните списъци на лекарствата и централизираните обществени поръчки на лекарства и медицински изделия.

Болничният сектор е податлив на корупционни практики и изнудване, повечето от тях свързани със системата на финансиране от НЗОК (2). Финансирането по клинични пътеки принуждава болниците да регистрират новопостъпилите пациенти при възможност по по-скъпата клинична пътека от диагнозата в направлението, като застраховка, в случай че се наложат по-скъпи манипулации от първоначалното очакване.

Недофинансирането на клиничните пътеки от здравната каса води и до проблемите с неадекватното заплащане на труда на лекарите и специалистите. Ниската мотивация на медицинските работници и специалисти в болниците и недоволството от възнагражденията, които получават, са и основен източник на корупционни рискове и практики. Поставени между НЗОК и пациентите в своята борба за оцеляване, болниците се опитват да прехвърлят тежестите на финансирането или към Касата, или към пациентите. За нуждите на този анализ, корупционните практики и злоупотреби в болничната помощ биха могли да се разделят на две групи: тези засягащи директно пациентите, чрез взимане на допълнителни нерегламентирани плащания от тях и тези, засягащи ги индиректно чрез „надписване“ на действителните разходи, когато болниците ги предявяват за реимбурсиране от Касата. Типични примери на

officials, ahead of tax officials, the political elite, ministers and mayors (1).

A higher percentage of cases of corruption pressure, based on the personal experience of the interviewed, may be due to the more frequent contact with doctors than with customs officers or police officers. Health corruption affects more people than in any other occupational group, i.e. its damage is sustained by the widest public circles. Unlike other types of „small corruption“, the end user of healthcare services is subject to corruption pressure without much personal choice about their corrupt behaviour.

The idea that informal payments in the health sector are often not corrupt if they follow the health service rather than precede it is often promoted.

When exercising social security rights such as temporary disability (medical certificates), permanent disability and employment, patients may be victims of extortion, but may be complicit with the doctors in extracting undue benefits (far greater than the value of a bribe or gift) from the insurance and pension funds.

There is another type of corruption in healthcare – corruption in the drug market, abuse of funding by the NHIF hospitals, administrative corruption related to the management and control of healthcare providers, as well as the implementation of hygienic and epidemiological standards and work safety standards when regulating commercial business, updating positive lists of drugs and centralized procurement of drugs and medical devices.

The hospital sector is susceptible to corruption practices and extortion, most of them related to the NHIF funding system (2). Clinical pathway funding forces hospitals to enrol new patients, on the more expensive clinical pathway, if possible, from diagnosis to referral, like insurance, if more costly manipulations than initially anticipated are required.

The underfunding of clinical care pathways also leads to problems with the inadequate remuneration of doctors and specialists. The low motivation of healthcare workers and hospital professionals and the dissatisfaction with the remuneration they receive are also a major source of corruption risks and practices. Placed between the NHIF and the patients in their fight for survival, hospitals try to shift the burden of funding either to the NHIF or to patients. Hence, for this analysis, corrupt practices and abuses in care services can be divided into two groups: those affecting patients directly by making additional unregulated payments from them, and those affecting them indirectly by „overwriting“ the actual costs when hospitals claim them for reimbursement from the NHIF. Typical examples of corruption in the hospital sector are the choice of a hospital treatment team, the purchase of medicines included in the clinical pathway, calls for official hospital donations, additional

корупцията в болничния сектор са избор на лекуващ екип в болница, закупуване на лекарства, които са включени в стойността на клиничната пътека, покани за официално дарение на болницата, допълнителни заплащания за лечения и операции.

Основните корупционни практики засягат най-вече активното болнично лечение, оперативни интервенции и т.н., при които допълнителните директни плащания за лекари са по-скоро норма, отколкото изключение (5,6).

Честата промяна на регламентацията в законите води до непредвидимост и корупционна среда. Нещо повече – това води до създаването на благоприятни условия за злоупотреби и корупция от страна на администрацията. Част от бюрократичния хаос в здравеопазването може да се обясни именно с това разнопосочно нормотворчество през годините на здравната реформа след 2000 г., когато е въведено финансиране чрез здравноосигурителна система.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящата статия се базира на резултатите от проведено проучване през месец юни 2019 г. на 429 анкетиранни лица, пълнолетни граждани на България, избрани на случаен принцип, чрез двустепенна гнездова извадка. Целта е да се изследва мнението на пациентите относно наличието на нерегламентирани плащания в здравната система в България.

Анкетата съдържа 15 затворени въпроса, на всеки от които може да бъде даден само един от посочените отговори. Използвани са номинална и ординална скала на измерване, което налага приложението на хи-квадрат анализа (5) при изследването на зависимости. Стойността на хи-квадрат критерия на Пирсън χ^2 и неговата значимост p са дадени в скоби след всяка проверка. За целите на анализа е използвано ниво на значимост $\alpha=0,05$. При голям брой варианти за отговор понякога се нарушават предпоставките (3) за коректното приложение на хи-квадрат анализа: да няма клетка в кростаблицата с очаквана стойност по-малка от 1 и второ, ако има клетки с очаквана стойност по-малка от 5, те да са не повече от 20%. В такива случаи е използван хи-квадрат критерий с поправка на правдоподобие, означен с $L\chi^2$ likelihood ratio statistic (4).

За оценка на силата на зависимост на отговорите на двойка въпроси, в случаите когато тя е статистически значима, е приложен и коефициентът на Крамер (Cramer's V), тъй като е нормиран в граници от 0 до 1 (4). Обработката на анкетите е извършена с програмния пакет SPSS.

Първата група от 6 въпроса може да се обособи като т.нар. паспортен блок въпроси, свързани с възрастта, местоживеенето, етническата принадлежност, образование, заетост и здравноосигурителен статус, които биха могли да са във връзка с предмета на изследването.

Седми и осми въпрос имат пряко отношение към настоящото проучване. Това са въпрос 7: „Искани ли са ви допълнително средства при лечение?“ и въпрос 8: „Плащали ли сте допълнително средства за лечение на ръка?“.

Въпроси 9, 10 и 11 изясняват евентуални причини за неу-

payments for treatments and surgeries.

The main corruption practices concern mostly the active hospital treatment, the surgeries, etc., in which additional direct payments to doctors are the norm more than the exception (3, 4).

Frequent amendments to the regulation of laws lead to unpredictability and a corrupt environment. Moreover, this leads to the creation of favourable conditions for abuse and corruption by the administration. Part of the bureaucratic chaos in health care can be explained by this diverse rulemaking during the health reform years after 2000 when financing through the health insurance system was introduced.

MATERIAL AND METHODS

This article is based on the results of the survey conducted in June 2019 with 429 interviewed persons – adult Bulgarian citizens – selected on a random basis through a two-stage cluster sampling. The aim is to investigate the views of the patients in the presence of unregulated payments in the healthcare system in Bulgaria.

The survey consists of 15 closed-ended questions and only one answer can be given to each one of them. Nominal and ordinal scales were used, which necessitated the use of chi-square analysis (5) in the study of dependencies. The Pearson chi-square value, χ^2 and its significance, p are given in brackets after each check. A significance level $\alpha=0.05$ was used for the analysis. When there is a big number of variants, the preconditions (5) for the correct application of the chi-square analysis are sometimes violated: no cell in the cross-table with an expected value less than 1 and, second, if there are cells with an expected value less than 5, they should be no more than 20%. In such cases, a chi-square criterion with likelihood correction, marked with $L\chi^2$ likelihood ratio statistic (6) was used.

For the estimation of the power of dependence of the answer to a couple of questions, in the case where it is statistically significant the Cramer's V is applied, as it is normalized in the range from 0 to 1 (6). The survey was processed with the SPSS software package.

The first group of 6 questions can be distinguished as the so-called passport unit questions related to age, place of residence, ethnicity, education, employment and health insurance status that may be relevant to the subject of the study.

The seventh and eighth questions are directly relevant to this study. These are question 7: „Have you been asked for extra treatment?“ and question 8: „Have you paid extra for treatment by hand?“

Questions 9, 10 and 11 clarify the possible causes of frustration for patients. Question 12: „In your opinion,

довлетвореност на пациентите. Въпрос 12: „Какъв според Вас е основният проблем в здравната система?“ предвижда шест възможности за отговор, една от които е именно корупцията, предмет на това изследване.

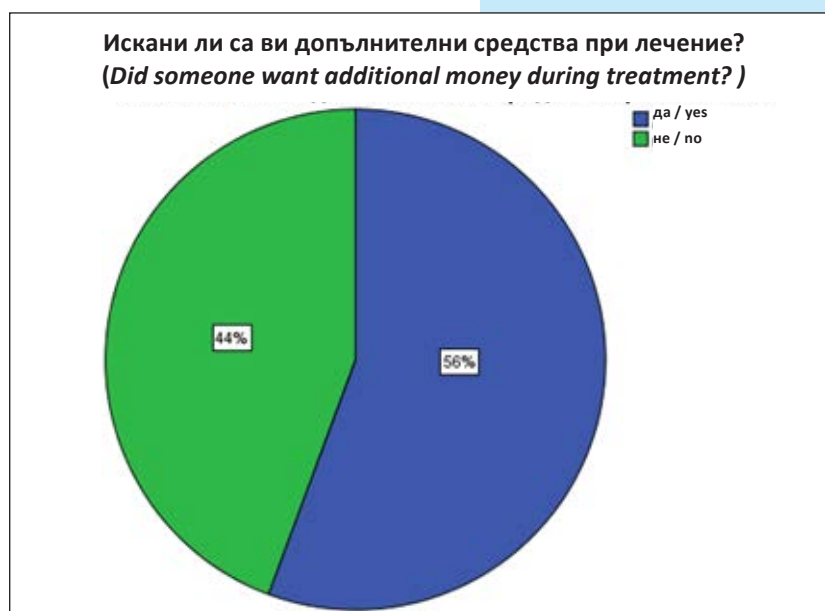
Последните три въпроса проучват мнението на пациентите относно евентуално нарушаване на техните права в хода на лечебно-диагностичния процес и къде биха потърсили правата си, ако се наложи.

РЕЗУЛТАТИ

Поради малкия брой анкетирувани, попаднали в някои от категориите, е извършено окрупняване на отговорите на въпросите: 1. Възраст – обединени са категориите „до 20 години“ и „от 21 до 30“ в една - „до 30 години“; 3. Етническа група - обединени са „ромска“, „друга“ и „не се самоопределям“ в една - „друга“; въпрос 4. Образование - обединени са „основно“ и „начално и по-ниско“ в една - „основно и по-ниско“ и въпрос 5. Заетост - обединени са „пенсионер по възраст“ и „пенсионер по болест“ в една - „пенсионер“.

Отговор на въпрос 7 са дали 424 души, т.е. 98,8% от всички анкетирувани. По-голямата част от тях (55,7%) отговарят с „да“, едва 44,3% избират отговор „не“ (фиг. 1).

Фиг. 1. Разпределение на отговорите на въпроса за искани допълнителни средства за лечение



При изследване на зависимостта между отговорите на въпроса за искани допълнителни средства за лечение и възрастта, значимостта на хи-квадрат критерия на Пирсън ($\chi^2(4)=8,885$; $p=0,064$) е близо до избраното ниво на значимост за проверката $\alpha=0,05$, но не е достатъчно ниска за отхвърляне на хипотезата за независимост и приемане на наличието на връзка. Отговорите на най-младите и най-възрастните в извадката са сходни, съответно 65% и

what is the main problem in the healthcare system?” provides six options for response, one of which is precisely the corruption that is the subject of this study.

The last three questions examine the opinions of the patients about possible violations of their rights in the course of the process of treatment and diagnostic and where they would seek their rights if necessary.

RESULTS

Due to the small number of interviewed persons falling into some of the categories, the answers to the questions were consolidated: 1. Age – the categories “up to 20 years old” and “from 21 to 31 years old” were conjoint in one – “up to 30 years old”; 3. Ethnicity – the answers “Rome”, “other” and “I don’t self-identify” were conjoint in one – “other”; question 4. Education – the answers “basic education” and “primary education and lower” were conjoint in one – “basic education and lower” and question 5. Employment – “retiree due to age” and “retiree due to illness” are conjoint in one answer – “retiree”.

424 persons gave answers to question 7 – 98.9% of all interviewed. Most of them, 55.7%, answered with “yes”, only 44.4% said “no” (Fig. 1).

Fig. 1. Distribution of answers to the question about the additional treatment required

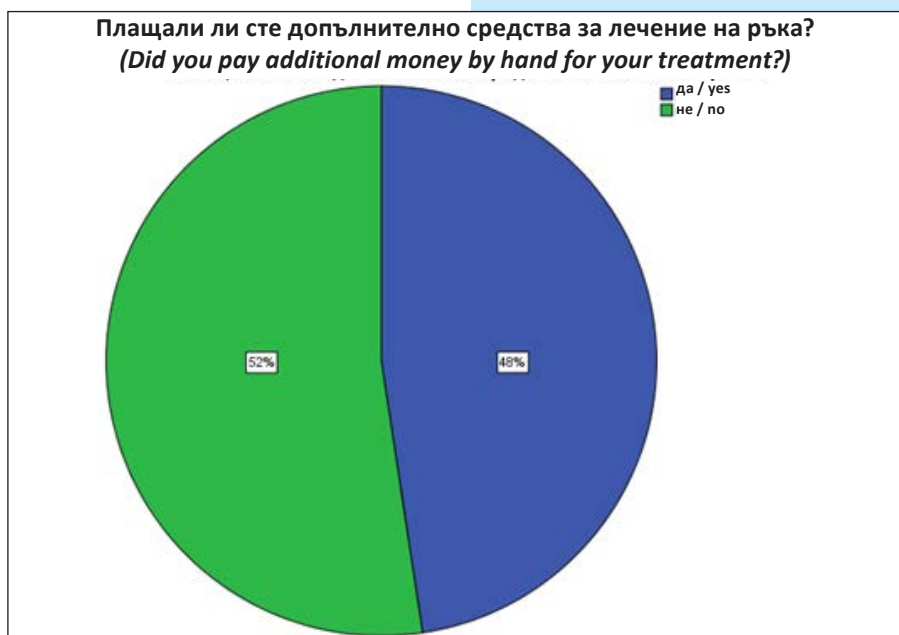
When examining the relationship between the answers to the question about additional treatment required and age, the significance of the Pearson chi-square test ($\chi^2(4)=8,885$; $p=0,064$) is close to the selected significance level for the check $\alpha=0,05$, but not low enough to reject the hypothesis of independence and accept a connection availability. The answers of the youngest and the oldest in the sample are similar, with 65% and 69% respectively

69% от тях избират отговор „да“ на 7 въпрос – и двата процента са над средното ниво от 55,7%. От друга страна, анкетираните в диапазона от 31 до 60 години също имат близки помежду си проценти на избраните отговор „да“: „от 31 до 40“ – 50%; „от 41 до 50“ – 55%; „от 51 до 60“ – 49%. Да разделим анкетираните на две групи: Група 1 – включва тези до 30 години и над 61 години и Група 2 – от 31 до 60 години. За Група 1, 66,4% избират отговор „да“, докато за Група 2 – само 51,5%. Разликата в процентите е статистически значима ($\chi^2(1)=7,712$; $p=0,005$; Cramer's $V=0,135$), следователно на пациент на възраст до 30 години или над 61 години е по-вероятно да бъдат поискани допълнително средства за лечение, в сравнение с такъв на възраст от 31 до 60 години.

Между отговорите на въпрос 7 и останалите 5 въпроса от паспортния блок не е установена статистически значима връзка: за местоживеенето $p=0,707$ ($\chi^2(3)=1,394$); за етническата група $p=0,268$ ($\chi^2(2)=2,637$); за образованието $p=0,336$ ($\chi^2(2)=2,182$); за заетостта $p=0,942$ ($\chi^2(2)=0,119$); за здравноосигурителния статус $p=0,577$ ($L\chi^2(1)=0,311$).

На следващия, 8-ми въпрос, са отговорили 418 души (фиг. 2). От тях, плащане на допълнително средства на ръка за лечение заявяват 47,6%; отговор „не“ избират 52,4%.

Фиг. 2. Разпределение на отговорите на 8-ми въпрос от анкетата



Между отговорите на 7-ми и 8-ми въпрос е установена умерена по сила, статистически значима връзка ($\chi^2(1)=51,171$; $p=0,000$, Cramer's $V=0,352$). Отговор „да“ на 8-ми въпрос избират 63% от заявилите същия отговор и на въпрос 7 и 28% от тези, дали отговор „не“ на въпрос 7. От всички 414 души, попълнили едновременно въпрос 7 и 8, 67,1% дават един и същ отговор: 35,0% – „да“ и 32,1% – „не“. На 12,3% от пациентите не са им искани допълнително средства, но са дали; на 20,5% са им искани средства, но не са платили.

answering yes to question 7 – both percentages above the average of 55.7%. On the other hand, the interviewed persons aged from 31 to 60 years old also have close to one another percentages of those who have chosen “yes”: “from 31 to 40” – 50%; „from 41 to 50“ – 55%; „from 51 to 60“ – 49%. We divided the interviewed people into two groups: group 1 – includes those up to 30 years and over 61 years and group 2 – from 31 to 60 years. For group 1, 66.4% choose yes, while for group 2 – only 51.5%. The difference in percentages was statistically significant ($\chi^2(1)=7.712$; $p=0.005$; Cramer's $V=0.135$), so a patient under 30 years of age or over 61 is more likely to seek additional treatment, compared to one between the ages of 31 and 60.

No statistically significant relationship was found between the answers to question 7 and the other 5 of the passport unit: for the place of residence, $p=0.707$ ($\chi^2(3)=1.394$); for the ethnic group, $p=0.268$ ($\chi^2(2)=2.637$); for education, $p=0.336$ ($\chi^2(2)=2.182$); for employment, $p=0.942$ ($\chi^2(2)=0.119$); for the health insurance status $p=0.577$ ($L\chi^2(1)=0.311$).

418 people gave answers to question 8 (Fig. 2). Of them, 47.6% said that they gave additional payment for treatment by hand; 52.4% choose no.

Fig. 2. Distribution of the answers of question 8 from the survey

A moderate, statistically significant correlation was found between the answers to questions 7 and 8 ($\chi^2(1)=51.171$; $p=0.000$, Cramer's $V=0.352$). Answer „yes“ to question 8 gave 63% of those who gave the same answer to question 7 and 28% of those who answered „no“ to question 7. Of all 414 people who answered 7 and 8 questions at the same time, 67.1% gave the same answer: 35.0% – yes and 32.1% – no. 12.3% of the patients were not asked for additional money, but paid them; 20.5% were asked for payment but did not pay.

Не е установена статистически значима връзка на отговорите на въпрос 8 с въпросите от паспортния блок: за възрастта $p=0,951$ (χ^2 (4)=0,699); за местоживеенето $p=0,814$ (χ^2 (3)=0,947); за етническата група $p=0,070$ (χ^2 (2)=5,316); за образованието $p=0,483$ (χ^2 (2)=1,455); за заетостта $p=0,636$ (χ^2 (2)=0,905); за здравноосигурителния статус $p=0,640$ (χ^2 (1)=0,219). Нивото на значимост p е близо до избраното $\alpha=0,05$ само по отношение на етническата група. Най-висок процент на отговорили с „да“ на въпрос 8 има категорията „друга“ – 60%, следвана от „турска“ – 56%. Най-малко склонни към заплащане на допълнителни средства ръка за лечение са българите – 44% са отговорили с „да“, само за тях наблюдаваният брой е по-нисък от очаквания. Ако се обединят групите „турска“ и „друга“ в една – „друга“ (с общо 57% на отговорите „да“), то вече е налице слаба, но статистически значима връзка между отговорите на 8 въпрос и етническата група - χ^2 (1)=5,148; $p=0,023$, Cramer's $V=0,111$. Следователно по-малък процент от българите, в сравнение с останалите етнически групи общо, плащат допълнително на ръка средства за лечение. За тях, процентът на тези, с отговори „да“ едновременно на 7 и 8 въпрос е 32,8%, срещу 41,7% - за останалите етнически групи общо; на тези, на които не са им искани средства, но са платили – 11,8% срещу 13,9% за останалите; а на тези, на които са искани средства, но не са ги платили – 20,9%, срещу 18,3% за останалите.

Въпрос 12 „Какъв според Вас е основният проблем в здравната система?“ дава 6 варианта, един от които е „корупцията“. Отговор са дали 421 от анкетиранияте (фиг. 3). Най-голям процент (23,3%) избират „лоша организация“, следват „лошо качество на здравните грижи“ (20,7%), „затруднен достъп до здравеопазване“ (15,4%), „липса на финансиране“ (15,0%), „корупцията“ (13,5%) и „липса на кадри“ (12,1%).

Фиг. 3. Разпределение на отговорите на въпроса за основния проблем в здравната система

No statistically significant correlation of the answers to question 8 with any of the passport unit questions was found: for the age $p=0,951$ (χ^2 (4)=0,699); for place of residence $p=0,814$ (χ^2 (3)=0,947); for the ethnic group, $p = 0,070$ (χ^2 (2) = 5.316); for education, $p = 0,483$ (χ^2 (2) = 1.455); for employment $p = 0,636$ (χ^2 (2) = 0.905); for the health insurance status $p = 0,640$ (χ^2 (1) = 0.219). The significance level p is close to the selected $\alpha = 0.05$ only concerning the ethnic group. The highest percentage of people who answered „yes“ to question 8 was for the category „other“ – 60%, followed by „Turkish“ – 56%. The Bulgarians are the least willing to pay extra by hand for treatment – 44% said yes, only for them the observed number is lower than expected. If we combine the groups „Turkish“ and „other“ one „other“ (with a total of 57% of yes answers), there is already a weak but statistically significant correlation between the answers to question 8 and the ethnic group – χ^2 (1)=5.148; $p=0.023$, Cramer's $V=0.111$. Therefore a smaller percentage of Bulgarians, compared to the other ethnic groups overall, pay extra by hand for treatment. For the Bulgarians, the percentage of those who answered „yes“ to questions 7 and 8 at the same time was 32.8%, against 41.7% for the other ethnic groups overall; the Bulgarians who were not asked for payment but paid – 11.8% against 13.9% for the others; and the Bulgarians who were asked for payment but did not pay – 20.9%, compared to 18.3% for the rest.

Question 12 „What do you think is the main problem in the healthcare system?“ It gives 6 options to answer, one of which is «corruption». 421 of the respondents replied (Fig. 3). The highest percentage (23.3%) chose „poor management“, followed by „poor-quality healthcare“ (20.7%), „limited access to healthcare“ (15.4%), «lack of funding» (15.0%), „corruption“ (13.5%) and „staff shortages“ (12.1%).

Fig. 3. Distribution of the answers about the main problem in the health care system



Едва 13,9% от тези, които са отговорили с „да“ на въпрос 7 смятат, че „корупцията“ е основният проблем в здравната ни система. От тези, на които не са искани допълнително средства за лечение (отговор „не“ на въпрос 7), почти същия процент, 13,5% определят „корупцията“ като основен проблем.

Не е установена статистически значима връзка на отговорите на въпрос 12 нито със седми ($\chi^2(5)=9,812$; $p=0,081$), нито с осми въпрос ($\chi^2(5)=3,912$; $p=0,562$). Все пак, за въпрос 7 нивото на значимост p е близо до избраното $\alpha=0,05$. Отговорилите с „да“ на въпрос 7 в по-голяма степен от очакваното ниво са избрали за основен проблем „липсата на финансиране“, „затруднен достъп до здравеопазване“ и „липсата на кадри“. Останалите са определили в степен по-голяма от очакваното проблемите „лошо качество на здравните грижи“ и „лошата организация“.

ОБСЪЖДАНЕ И ИЗВОДИ

Недостатъчното публично финансиране на здравеопазването се компенсира от част от неформалните плащания в системата. Част от тези нерегламентирани плащания се ползват с одобрението както от страна на участниците в плащането, така и на обществеността. Тези финансови потоци трябва да бъдат интегрирани в официалната система за финансиране на здравеопазването, т. е. трябва да се регламентират, ако има основание за заплащането им, а това може да се аргументира чрез остойността на здравните услуги. Такова остойносттаване в момента не е известно да е направено. Има и други неформални плащания, извършени под натиск. Те отговарят точно на международно признатите дефиниции за корупция. Тези плащания предизвикват масово недоволство сред потребителите на здравни услуги и техните близки. В тези случаи мерките за санкциониране на корупционни прояви трябва да бъдат налагани с още по-голяма строгост и решителност с оглед постигането на ефект на генерална превенция и ограничаване на случаите на неформални плащания – факт, категорично отчетен в последните доклади, касаещи българската здравна система (5).

КНИГОПИС / REFERENCES:

1. Институт Отворено общество София, Неформални плащания в системата на здравеопазването, 2008, доклад, ISBN 978-954-9828-57-3
2. Константин Пашев, Център за изследване на демокрацията, Корупцията в здравеопазването, Reports, ISBN 978-954-477-153-9
3. Agresti, A. (2013) Categorical Data Analysis, 3rd Edition. John Wiley & Sons Inc., Hoboken. ISBN 9780470463635

Адрес за кореспонденция:

Д-р Нигяр Джафер, дм
Медицински университет - София
Факултет по обществено здраве

Only 13.9% of those who answered „yes“ to question 7 believe that „corruption“ is the major problem in our healthcare system. Of those who were not asked to pay additional money for treatment (answer no to question 7), almost the same percentage, 13.5%, identified „corruption“ as a major problem.

There was no statistically significant relationship between the answers to question 12 and the seventh question ($\chi^2(5)=9,812$; $p=0,081$) or the eighth question ($\chi^2(5)=3,912$; $p=0,562$). However, for question 7 the significance level p is close to the chosen $\alpha = 0.05$. Those who answered „yes“ to question 7 to a greater extent than expected level chose „lack of funding“, „difficult access to health care“ and „lack of qualified personnel“ for the main problems. Others have identified, to a greater degree than expected, the problems of „poor quality of health care“ and „poor organization“.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS:

The insufficient public funding for health care is offset by part of the informal payments in the system. Some of these unregulated payments are subject to the approval of both the participants in the payment and the public. These financial flows have to be integrated into the official health care funding system, i. e. they have to be regulated if there are grounds for their payment, and this can be justified by the valuation of health services. At this moment it is unknown if this valuation is made. There are other types of informal payments made under pressure. They meet precisely the internationally recognized definitions of corruption. These payments cause widespread discontent among healthcare users and their loved ones. In these cases, measures to penalize corruption should be enforced with even greater rigour and determination to achieve a general prevention effect and limit cases of informal payments – a fact reported in recent reports concerning the Bulgarian state system (5).

4. Field, A. (2017) Discovering statistics using IBM SPSS statistics, 5th edition. SAGE Publications, London. ISBN 9781526419521
5. https://www.EC.europa.eu/info/sites/info/files/file_import/2019-european-semester-country-specific-recommendation-commission
6. https://www.Europarl.europa.eu/ftu/pdf/bg/FFU_2.2.4.pdf

Address for correspondence:

Nigyar Dhzafer, MD, PhD
Faculty of Public health, MU-Sofia

ПРОУЧВАНЕ И АНАЛИЗ НА СЪСТОЯНИЕТО НА РАБОТНАТА СИЛА ОТ МАГИСТЪР- ФАРМАЦЕВТИ В АПТЕЧНАТА МРЕЖА ЗА ОБСЛУЖВАНЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО В БЪЛГАРИЯ КЪМ НАЧАЛОТО НА 2019 ГОДИНА

Светослав Крумов¹, Евгени Григоров^{1,2}

¹Национален център по обществено здраве и анализи

²Медицински университет-Варна

РЕЗЮМЕ

Един от основните проблеми в областта на здравеопазването е планирането на човешките ресурси. Качеството и достъпът до различни фармацевтични услуги и фармацевтични грижи, като част от здравните грижи за населението, се обуславя от наличието на гъвкава и адаптивна фармацевтична работна сила*. Проучванията върху работната сила трябва да се основават на данни с висока достоверност, продължително време на събиране и съхранение, постоянна наличност и с възможност за коректна интерпретация. Функционирането и поддържането на регистъра на Българския фармацевтичен съюз, структурирането на информацията в него и разработването на процеси за споделяне на съдържанието, са предпоставка за осигуряване на данни в машинно четим формат с висока достоверност и качество. Въз основа на данни от регистъра на БФС е създадена моментна снимка на състоянието на работната сила от магистър-фармацевти към началото на 2019 г., практикуващи професията, по отношение на тяхната плътност на териториално разпределение, възрастов и полов състав и осигуреността на населението по области в Република България, спрямо средните показатели за европейските страни.

Ключови думи: магистър-фармацевти, работна сила, регистри на съсловни организации

ВЪВЕДЕНИЕ

Световната здравна организация (СЗО) обяви, че „няма здраве без работна сила“ (1). Глобалните усилия за достъп до здравни услуги и постигане на универсално здравно покритие обаче не биха били възможни без проучване, стратегическо планиране и инвестиции за осигуряване на равен достъп на населението до добре образована, обучена и равномерно разпределена работна сила в системата на здравеопазването (2).

STUDY AND ANALYSIS OF THE STATE OF THE WORKFORCE FROM MASTER PHARMACISTS IN THE COMMUNITY PHARMACIES NETWORK IN BULGARIA AT THE BEGINNING OF YEAR 2019

Svetoslav Krumov¹, Evgeni Grigorov^{1,2}

¹National Center of Public Health and Analysis

²Medical University-Varna

ABSTRACT

Nowadays, one of the major healthcare problems is the planning of human resources. The quality and access to various pharmaceutical services and pharmaceutical care, as part of public health care, is driven by the availability of a flexible and adaptable pharmaceutical workforce*. Workforce surveys should be based on data with high reliability, long collection and storage time, continuous availability, and correct interpretation. The functioning and maintenance of the register of the Bulgarian Pharmaceutical Union (BPhU), the structuring of its information and the development of content sharing processes are prerequisites for providing data in a machine-readable format with high reliability and quality. Based on data from the BPhU register, a snapshot of the workforce status of master pharmacists by the beginning of 2019, who are practicing the profession, was created regarding their density of territorial distribution, age and gender composition and population security by regions in the Republic of Bulgaria, compared to the average for the European countries.

Keywords: master pharmacists, workforce, registers of professional organizations

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) has declared the universal truth that „no health without a workforce“ (1). However, global efforts to access health services and achieve universal health coverage would not be possible without research, strategic planning and investment to ensure equal access for the population to a well-educated, trained and evenly distributed workforce in the healthcare system (2).

Качеството и достъпът до различни фармацевтични услуги и фармацевтични грижи, като част от здравните грижи за населението, се обуславя от наличието на гъвкава и адаптивна фармацевтична работна сила*, която е в състояние в максимална степен да приложи своите знания, умения, нагласи, поведение и способности, в екип с останалите медицински специалисти (3). В много европейски държави фармацевтите развиват нови дейности, насочени към пациента, а броят на услугите за първична здравна грижа, които се предлагат чрез аптеките, се разраства (4). Освен това такива фактори, като увеличаване на обема на предписваните лекарствени продукти; цялостното застаряване на европейското население; растящата полифармация; иновации, вкл. електронно, дигитално и мобилно здравеопазване в мониторинга и контрола на хронични заболявания; усъвършенстване на технологиите и персонализираната медицина; по-големи административни изисквания за обработка на плащания от трети страни; увеличаване на феминизацията на работната сила в аптеките, когато жените са по-склонни да работят на пълно работно време или да прекъсват кариерата си; и глобалният икономически климат, показват все по-голяма необходимост от осигуряване на адекватна в количествено и качествено отношение фармацевтична работна сила, съобразена с демографските специфики на населението и тежестта на заболяванията (5).

Един от основните проблеми в областта на здравеопазването е планирането на човешките ресурси (6). Фундаменталното в процеса на определяне на потребностите от кадри в системата на здравеопазването е познаването на текущата ситуация на работната сила (7). Оценката на текущото предлагане и наличие на здравни кадри, както и определянето на бъдещите нужди, е специфична задача на Министерство на здравеопазването, което се занимава с общото планиране на национално ниво (8). Многопластовото проучване на работната сила предоставя стратегическите доказателства в подкрепа на планирането и оценката на ефективността на работната сила. Проучванията върху работната сила трябва да се основават на данни с висока достоверност, продължително време на събиране и съхранение, постоянна наличност и с възможност за коректна интерпретация. Нормативните изисквания в отделните закони на съсловните организации, за създаването и поддържането на съсловни регистри в здравеопазването, правилното структуриране на съдържанието в регистрите и разработването на процеси за споделяне на съдържанието, са предпоставка за осигуряване на данни в машинно четим формат с висока достоверност и качество. Това се съдържа и в един от тринадесетте принципа, формулирани в рамките на Глобалната конференция по фармация и фармацевтични науки (проведена в гр. Нанкин, Китай, на 7 и 8 ноември 2016 г.)

The quality and access to various pharmaceutical services and pharmaceutical care, as part of public health care, is driven by the availability of a flexible and adaptable pharmaceutical workforce that is able to maximize the application of its knowledge, skills, attitudes, behavior, and abilities, in team with other medical professionals (3). In many European countries, pharmacists are developing new patient-centered activities, and the number of primary care services offered through pharmacies is growing (4). In addition, factors such as an increase in the content of prescribed medicines; the overall aging of the European population; growing polypharmacy; innovation, incl. electronic, digital and mobile healthcare in the monitoring and control of chronic diseases; improving technology and personalized medicine; increased administrative requirements for processing payments from third parties; increasing the feminisation of the workforce in pharmacies when women are more likely to work full-time or interrupt their careers; and the global economic climate, there is an increasing need to provide a quantitative and qualitative pharmaceutical workforce that is appropriate to the population's demographic specifics and the disease burden (5).

One of the major health problems is the planning of human resources (6). Knowledge of the current workforce situation is fundamental to the process of determining staffing needs in the healthcare system (7). Assessing the current supply and availability of health care personnel, as well as identifying future needs, is a specific task of the Ministry of Health, which deals with overall national planning (8). The multilayered workforce survey provides strategic evidence to support workforce planning and evaluation. Workforce surveys should be based on data with high reliability, long collection and storage time, continuous availability, and the ability to interpret correctly. The regulatory requirements in the different laws of professional organizations for the establishment and maintenance of professional registers in healthcare, the proper structuring of content in registers and the development of content sharing processes are prerequisites for providing data in machine-readable format with high reliability and quality. This is also reflected in one of the thirteen principles formulated at the first Global Conference on Pharmacy and Pharmaceutical Education (held in Nanjing, China, November 7-8, 2016).

Интелигентност на работната сила – национална стратегия и съответни действия за събиране и споделяне на данни за работната сила и дейности по планиране на работната сила (разнообразни умения, напреднали и специализирани практики, капацитет) (9).



Workforce intelligence - national strategy and appropriate action to collect and share workforce data and workforce planning activities (diverse skills, advanced and specialized practices, capacity) (9).

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Създаване на моментна снимка на текущото състояние на работната сила – магистър-фармацевти, практикуващи професията, по отношение на тяхната плътност на териториално разпределение, възрастов и полов състав и осигуреността на населението по области в Република България, спрямо осреднените показатели за европейски страни.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Изследването се основа на обобщаване, съпоставяне и анализ на информацията от Регистър на Българския фармацевтичен съюз на лицата, които имат право да упражняват регулирана професия на магистър-фармацевт в България (10), Регистърът на аптеките на Изпълнителната агенция по лекарствата (11), данни на НСИ за населението на България по области към 31.12.2018 г. (12).

Табл.1. Плътност на разпределение на маг.-фармацевтите по области

Области Regions	Население към 31.12.2018 Population by 31.12.2018	Брой аптеки Number of pharmacies	Брой практикуващи магистър - фармацевти Number of practicing master pharmacists	Брой на жителите, обслужвани от 1 аптека Number of residents served by 1 pharmacy	Брой магистър-фармацевти в една аптека Number of master pharmacists in one pharmacy	Брой магистър-фармацевти на 10 000 жители Number of master pharmacists per 10,000 inhabitants
<i>Общо за страната / Total (BG)</i>	7000039	3995	6552	1752	1,6	9,36
<i>Благоевград / Blagoevgrad</i>	305123	149	219	2048	1,5	7,18
<i>Бургас / Burgas</i>	410331	313	404	1311	1,3	9,85
<i>Варна / Varna</i>	471252	219	458	2152	2,1	9,72
<i>Велико Търново / Veliko Tarnovo</i>	235708	99	161	2381	1,6	6,83
<i>Видин / Vidin</i>	84865	44	70	1929	1,6	8,25
<i>Враца / Vratsa</i>	162549	98	115	1659	1,2	7,07
<i>Габрово / Gabrovo</i>	108404	66	89	1642	1,3	8,21
<i>Добрич / Dobrich</i>	173831	54	98	3219	1,8	5,64
<i>Кърджали / Kardzhali</i>	152873	56	78	2730	1,4	5,10
<i>Кюстендил / Kyustendil</i>	119041	68	94	1751	1,4	7,90
<i>Ловеч / Lovech</i>	124873	57	83	2191	1,5	6,65
<i>Монтана / Montana</i>	129637	58	82	2235	1,4	6,33
<i>Пазарджик / Pazardzhik</i>	255479	148	183	1726	1,2	7,16

AIM OF THE STUDY

Creating a snapshot of the current state of the workforce - master pharmacists practicing the profession, in terms of their density of territorial distribution, age, and gender composition and population security by districts in the Republic of Bulgaria, against the average indicators for European countries.

MATERIALS AND METHODS

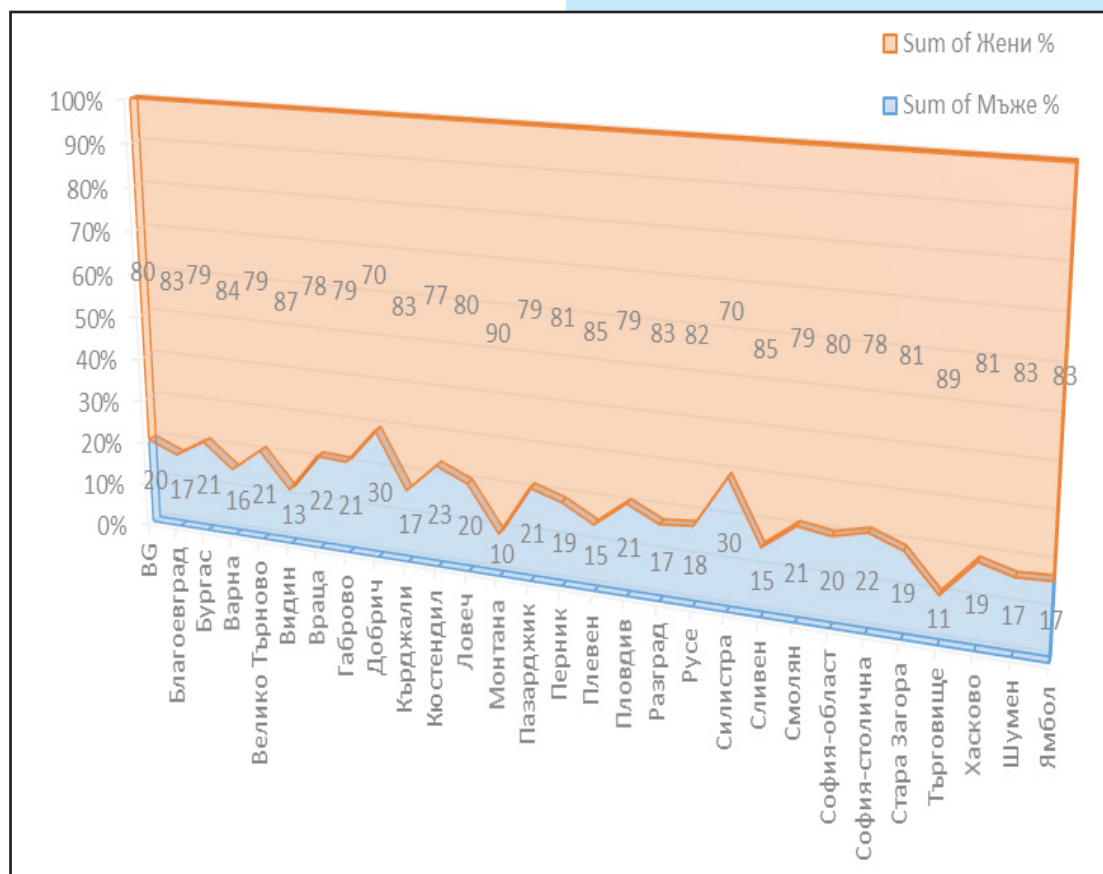
The study is based on the summarization, comparison and analysis of information from the Register of the BPhU of the individuals entitled to exercise the regulated profession of Master pharmacist in Bulgaria (10), the Pharmaceutical register of the Bulgarian Drug Agency (11), data of the National Statistical Institute (NSI) for the population of Bulgaria by regions by 31.12.2018 (12).

Table 1. Density of the distribution of master pharmacists by districts

Перник / Pernik	120880	70	84	1727	1,2	6,95
Плевен / Pleven	240380	129	153	1863	1,2	6,36
Пловдив / Plovdiv	668334	382	723	1750	1,9	10,82
Разград / Razgrad	112229	33	58	3401	1,8	5,17
Русе / Ruse	218556	121	167	1806	1,4	7,64
Силистра / Silistra	109271	37	54	2953	1,5	4,94
Сливен / Sliven	186495	82	91	2274	1,1	4,88
Смолян / Smolyan	105421	55	71	1917	1,3	6,73
София (столица) / Sofia (capital)	1328120	1115	2255	1191	2,0	16,98
София-област / Sofia district	229041	105	185	2181	1,8	8,08
Стара Загора / Stara Zagora	316356	161	231	1965	1,4	7,30
Търговище / Targovishte	111597	38	56	2937	1,5	5,02
Хасково / Haskovo	228141	106	131	2152	1,2	5,74
Шумен / Shumen	172355	76	95	2268	1,3	5,51
Ямбол / Yambol	118897	56	64	2123	1,1	5,38

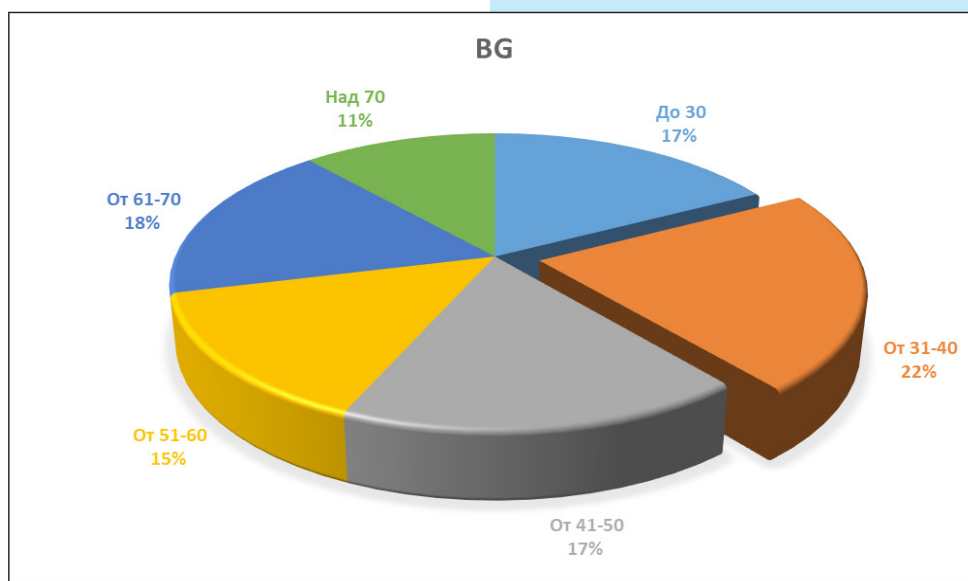
Фиг.1. Съотношение на маг.-фармацевтите по пол (%)

Figure 1. Ratio of master pharmacists by gender (%)



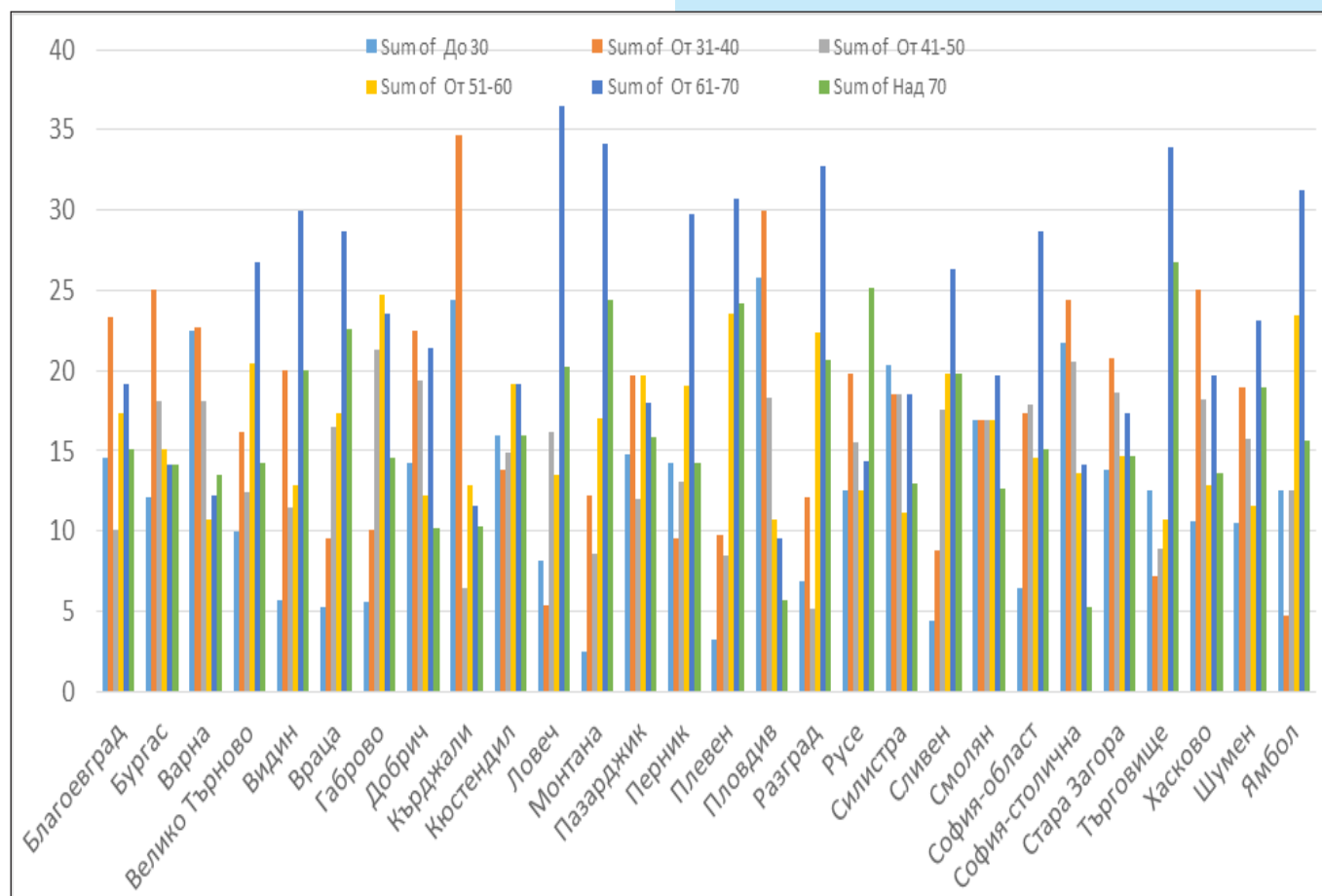
Фиг.2. Съотношение на маг.-фармацевтите по възрастови групи (%)

Figure 2. Ratio of master pharmacists by age group (%)



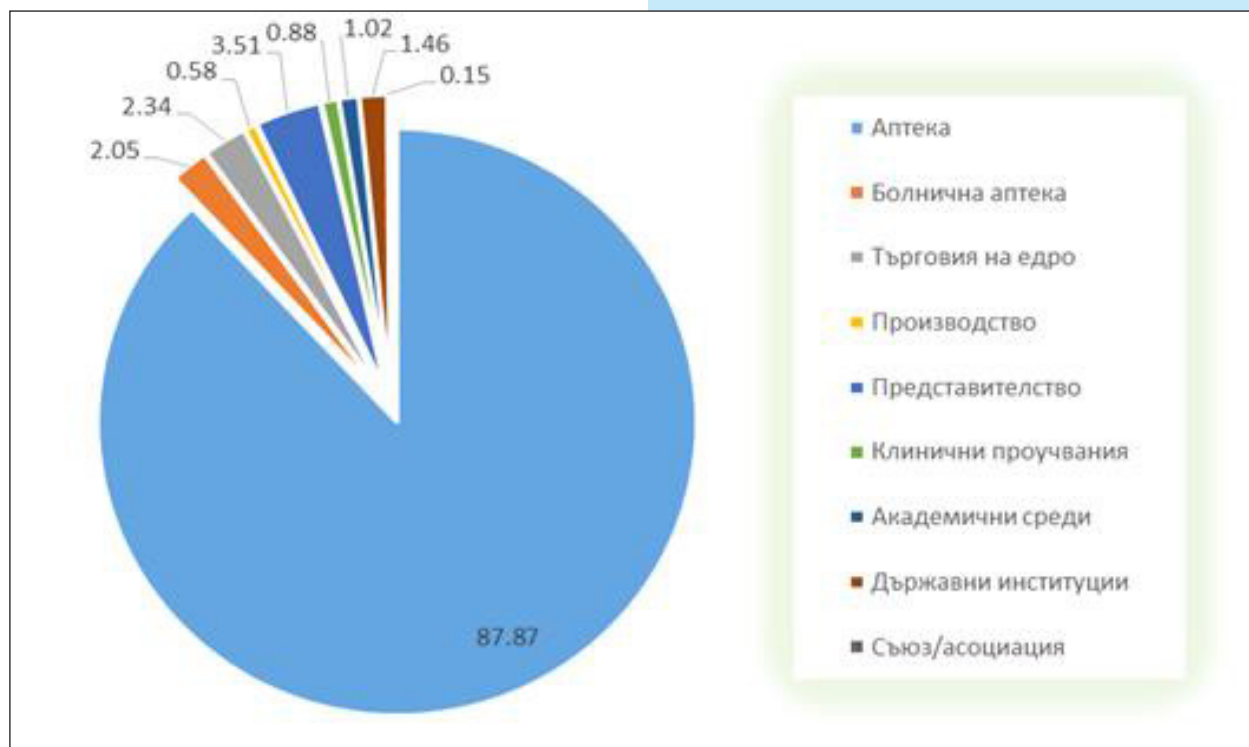
Фиг.3. Разпределение на маг.-фармацевтите по области и възрастови групи (%)

Figure 3. Distribution of master pharmacists by districts and age groups (%)



Фиг.4. Съотношение на маг.-фармацевтите по местоработата (%)

Figure 4. The ratio of master pharmacists by place of work (%)



РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

- Към началото 2019 година осигуреността с магистър-фармацевти на 10 000 души от населението в България е 9,36 (табл. 1). Въпреки големите различия по области, от 5,02 за област Търговище, до 16,98 за област София-столична, средната стойност се доближава към тази на страните от ЕС, като според разработения Прогностичен модел за осигуреност с магистър-фармацевти в България, до 2022 г. ще се изравни със средноевропейската (13). Ясно се очертават областите в България (София-столична и Пловдив), където осигуреността с магистър-фармацевти надвишава средноевропейските стойности. По този показател държавите от ЕС също имат съществени различия – от 3,12/10 000 в Холандия до 26,87/10 000 в Малта. Последният публикуван средноевропейски показател за осигуреност с магистър-фармацевти на 10 000 души от населението е за 2016 година (последната за която са налични данни) и този показател е 10,47 (14).

Въпреки високите стойности за осигуреност от магистър-фармацевти, ясно се очертава техният недостиг в аптеките (болнични аптеки и аптеки за обслужване на населението). Броят на магистър-фармацевтите в една аптека в страната е средно 1,6, срещу 2,3 за страните от Европа, като България се нарежда на последните места по този показател, единствено преди Турция, Кипър и Гърция. Причината за тази аномалия е, че броят на аптеките в България е над 2 пъти по-голям от средните показатели за ЕС, като една българска аптека обслужва средно 1900 души, докато средният показател за европейските страни е една аптека

RESULTS AND DISCUSSION

- As of the beginning of 2019, the availability of master pharmacists per 10,000 people in the population in Bulgaria is 9.36 (Table 1). Despite the large differences in districts, from 5.02 for the district of Targovishte to 16.98 for the district of district of Sofia-capital, the average value approaches that of the EU countries, according to the developed Prognostic Model for Pharmacy Masters Workforce in Bulgaria, up to 2022 will be on par with the European average (13). Areas in Bulgaria (districts of Sofia-capital and Plovdiv) are clearly outlined, where the Pharmacy Masters Workforce exceeds the European average. EU countries also have significant differences in this indicator - from 3.12/10,000 in the Netherlands to 26,87/10,000 in Malta. The latest published European average rate for masters pharmacists rates per 10,000 population is for 2016, the latest for which data are available and it is 10.47 (14).

Despite the high levels of provision with master pharmacists, their shortage in pharmacies (hospital pharmacies and community pharmacy network) is clearly outlined. The number of master pharmacists in one pharmacy in the country is on average 1.6, compared to 2.3 for European countries, with Bulgaria ranking last in this indicator only before Turkey, Cyprus, and Greece. The reason for this anomaly is that the number of pharmacies in Bulgaria is more than 2 times higher than the EU average, with one Bulgarian pharmacy serving an average

на 3900 души. България е на трето място след Кипър и Гърция по брой аптеки на глава от населението в рамките на ЕС (15). Въпреки големият брой аптеки, достъпът до фармацевтични услуги и фармацевтични грижи е ограничен, което се дължи на неравномерното разпределение на аптеките, тяхната концентрация в икономическите центрове и областните градове, и до пълната им липса в малките и икономически неатрактивни населени места и труднодостъпни райони. Разпокъсаната фармацевтична работна сила допълнително влошава качеството на фармацевтичните услуги, като в някои аптеки магистър-фармацевт дори не присъства през цялото обявено работно време на аптеката.

- Съотношението на половете сред практикуващите магистър-фармацевти (фиг. 1) е 80% към 20% в полза на жените. Тази тенденция се запазва през последните шест години, като особени различия по този показател в отделните области не се наблюдават, с изключение в областите Добрич и Силистра, където женският пол е представен на 70%, а мъжкият на 30%.
- През последните години се наблюдава ефект на „подмладяване“ на съсловието от практикуващи магистър-фармацевти. За разлика от останалите медицински специалисти в страната, броят на магистър-фармацевтите във възрастовата група 31-40 години е най-голям, като тази група заема 22% от фармацевтичното съсловие (фиг. 2). Причина за това е почти нулевата безработица във фармацевтичния сектор, относително доброто заплащане и високият процент избрали да практикуват професията на територията на страната. Поради вътрешно-икономически и миграционни процеси обаче, се очертават тенденции на застаряваща работна сила в слаборазвитите икономически райони на страната. В 15 от областите преобладават групите на практикуващите след 61-годишна възраст, като най-тревожно е положението в област Русе където 1/4 от практикуващите магистър-фармацевти са на възраст над 70 години (фиг.3).
- Около 90% от практикуващите магистър-фармацевти упражняват професията в аптеки за обслужване на населението и болничните аптеки в страната (фиг.4), следвани от индустрията – около 4% (производство и търговски представителства) и търговията на едро – едва 2,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За осигуряване на интелигентна фармацевтична работна сила, нейното равномерно разпределение, поддържане на постоянен възрастов състав в рамките на трудоспособната възраст, постигане на високите стандарти и качество на достъп до лекарствени продукти и фармацевтични услуги, целите пред държавните институции, образователните общности и съсловната организация – Български фармацевтичен съюз, трябва да бъдат ясно определени и съобразени с националните особености на страната. Следва да се определи оптимален праг на осигуреност

of 1900 people, while the average for European countries is one pharmacy per 3900. Bulgaria is ranked in third place after Cyprus and Greece by number of pharmacies per capita within the EU (15). Despite a large number of pharmacies, access to pharmaceutical services and pharmaceutical care is limited, due to the unequal distribution of pharmacies, their concentration in economic centers and district cities, and their total lack in small and economically unattractive settlements and inaccessible areas. The fragmented pharmaceutical workforce further degrades the quality of pharmaceutical services, with some pharmacists not even having a master pharmacist to be present throughout the pharmacy's announced business hours.

- The gender ratio among practitioners (Figure 2) is 80% to 20% in favor of the female part of the pharmacist profession. This trend has been maintained for the last six years, with no particular differences in this indicator in the individual districts, except in the districts of Dobrich and Silistra, where the female gender is represented at 70% and the male at 30%.
- In recent years, there has been an effect of „rejuvenating“ the pharmacy profession of practicing master pharmacists. Unlike other medical specialists in the country, the number of masters pharmacists in the age group of 31-40 years is the largest, accounting for 22% of the pharmaceutical career (Figure 3). The reason for this is the near-zero unemployment in the pharmaceutical sector, the relatively good payment and the high percentage who chose to practice the profession on the territory of the country. However, due to internal economic and migration processes, trends of an aging workforce in the underdeveloped economic regions of the country are emerging. In 15 of the districts, the groups of practitioners after the age of 61 predominate, the most worrying being the situation in the Rousse district where 1/4 of the practitioners are over 70 years of age. (figure 4)
- About 90% of master pharmacists are practicing their profession in community pharmacy network and hospital pharmacies in the country (Figure 5), followed by the industry - about 4% (manufacturing and sales offices) and wholesale - only 2.3%.

CONCLUSION

Increasing the capacity to provide an intelligent pharmaceutical workforce: its uniform distribution, the maintenance of a stable age structure within the working age, the achievement of high standards and quality of access to medicinal products and pharmaceutical services, the goals of the state institutions, educational communities and professional organization - Bulgarian pharmaceutical union, all of them must be clearly defined and tailored to the national characteristics of the country. An optimum threshold for the provision of masters pharmacists per

с магистър-фармацевти на 10 000 души от населението за страната. Доколкото такъв официално възприет праг на осигуреност с магистър-фармацевти не е дефиниран от СЗО и ФИП мерките може да бъдат развити в посока минимално защитен праг, под който не следва да пада числеността на практикуващите магистър-фармацевти на регионално ниво и национален показател, който да послужи за нуждите на планиране и анализи. Съобразяването на ежегодния план-прием от страна на Министерски съвет, Министерство на образованието и науката и висшите училища ще гарантира постигане на кохезия сред медицинските професии, запазване качеството на обучението, атрактивност и възможност за кариера на завършилите и липса на ненужно генерирана безработица и намаляване на работните заплати. Необходимо е ангажиране и приемане на политики, и приложимо законодателство за развитие на работната сила и за насърчаване на равенството между половете, както и ясни рамки на развитие, описващи компетенциите и обхвата на практиката за всички етапи на професионална кариера.

КНИГОПИС / REFERENCES:

1. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. World Health Organization 2016
2. Салчев, П., П. Димитров. Иновации и инвестиции в здравеопазването, Българско списание за обществено здраве, 2013, 5;(1):3-14. 2. Salchev, P., Pl. Dimitrov. Health Innovations and Investments, Bulgarian Journal of Public Health, 2013, 5;(1): 3-14.
3. Григоров, Е., Е. Костов, Х. Лебанова, И. Гетов. Характеристики на фармацевтичните услуги с добавена стойност в аптека, Социална медицина, 2012, 20;(4):38-39. 3. Grigorov, E., E. Kostov, H. Lebanova, I. Getov. Characteristics of Pharmaceutical Value Added Services in Pharmacy, Social Medicine, 2012, 20; (4): 38-39.
4. Димитрова, Зл., И. Гетов. Основи на аптекната практика и бизнес, УИ "Св. Кп. Охридски", София 2008; 4. Dimitrova, Zl, I. Getov. Fundamentals of Pharmacy Practice and Business, IM "St. Cl. Ohridski", Sofia 2008
5. Веков, Т. Социална фармация и фармацевтично законодателство, Учебник, МУ – Плевен, Плевен 2014; 5. Vekov, T. Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, Textbook, Medical University - Pleven, Pleven 2014
6. Кафеджиева-Делчева, Е. Планиране на човешките ресурси в здравеопазването. Българско списание за обществено здраве, 2015, 7;(1):16-21. 6. Kafedzhieva-Delcheva, E. Human Resources Planning in Healthcare. Bulgarian Journal of Public Health, 2015, 7; (1): 16-21.
7. Кафеджиева-Делчева, Е. Специфични особености на човешките ресурси в сферата на здравеопазването. Българско списание за обществено здраве, 2015, 7;(4):34-40. 7. Kafedzhieva-Delcheva, E. Specific features of human resources in the field of health care. Bulgarian Journal of Public Health, 2015, 7; (4): 34-40.
8. Салчев, П. Социална медицина и здравен мениджмънт 2009, учебник за Медицински университет – София 8. Salchev, P. Social Medicine and Health Management 2009, textbook for the Medical University of Sofia
9. Pharmaceutical Workforce Development Goals. International Pharmaceutical Federation (FIP), 2016, Available online: http://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/Global_Conference_docs/WDGs_online_version.pdf
10. Е-регистър на БФС, достъпен и актуален 24/7 на www.bphu.bg 10. BFU e-register accessible and updated 24/7 www.bphu.bg
11. Регистър на аптеките в Република България - www.bda.bg 11. Register of pharmacies in the Republic of Bulgaria - www.bda.bg
12. Данни на НСИ за население на България към 31.12.2018г, www.nsi.bg 12. NSI data for the population of Bulgaria by 31.12.2018, www.nsi.bg
13. Крумов, Св., Н. Ангелова, Б. Янева, И. Гетов. Изграждане и анализ на прогностичен модел за осигуреността с магистър-фармацевти в България до 2025г., Социална медицина, 2017, 25;(2-3):52-55.; 13. Krumov, St., N. Angelova, B. Yaneva, I. Getov. Development and analysis of a prognostic model for the insurance with master pharmacists in Bulgaria until 2025, Social Medicine, 2017, 25; (2-3): 52-55.
14. Pharmacy Workforce Intelligence: Global Trends Report, International Pharmaceutical Federation (FIP), 2018, Available online:

Адрес за кореспонденция:

Маг.-фарм. Светослав Крумов
Докторант в дирекция „КССИ“
Национален център по обществено здраве и анализи
Бул. "Акад. Иван Евст. Гешов" № 15, София 1431
Тел. + 359 2 8056 365
Ел. поща: skrumov@yahoo.com

Address for correspondence:

MPharm Svetoslav Krumov
Doctoral student at Directorate „Classification Systems, Standards and Innovation“
National Center of Public Health and Analyses
15, Acad. Ivan Geshov Blvd SOFIA 1431
Tel. + 359 2 8056 365
E-mail mail: skrumov@yahoo.com

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА НА ПРОБЛЕМИТЕ В ЗДРАВНАТА СИСТЕМА ЗА ДВАНДЕСЕТГОДИШЕН ПЕРИОД СПОРЕД ЖАЛБИТЕ НА ПОТРЕБИТЕЛИТЕ ПРЕД ИНСТИТУЦИЯТА НА ОМБУДСМАНА

Нигяр Джафер

МУ-София, Факултет по обществено здраве

РЕЗЮМЕ

Освен към институции със специално вменени задължения и създадените специфични за целта структури за контрол и надзор в здравеопазването, граждани и организации могат да сигнализират други органи за проблеми в здравната система. Броят на жалбите, отправяни към дадена институция най-вероятно се влияе от доверието към нея, но и от проблемите в сектора, за които се отнасят. Ето защо се предполага, че те представят сравнително достоверно дефицитите и потребностите от корекции от гледна точка на пациентите, а смисълът е да се реши не просто личния проблем, касаещ жалбата, а да се превантуират следващи подобни проблеми и взаимоотношения. Броят на жалбите и сигналите на граждани за проблеми в здравната система (2772 броя), отправени към Омбудсмана, имат трайна тенденция на нарастване. Структурата на проблемите показва устойчивост през целия дванадесетгодишен анализиран етап по отношение на теми като достъп и качество на медицинската помощ (МП) и проблемите на трудовата експертиза. Има и проблемни теми с временен характер за съответната година. Направени са изводи за дефицитите в системата според потребителите на здравни услуги в България, както и за динамиката на тези процеси и необходимостта от коригиращи управленски решения.

Ключови думи: достъп до здравеопазване, качество на здравните грижи, жалби на пациенти, ТЕЛК, Омбудсман

ВЪВЕДЕНИЕ

В здравеопазването се осъществяват специфични обществени отношения, които протичат под „надзора“ на специално изградени органи на управление, които разполагат с правомощия за това. Те действат от името на държавата, като дейността им е регламентирана от нормативни актове. Контролът в здравеопазването се осъществява от органи, които са сравнително автономни, но и с взаимосвързани дейности и направления. Минис-

NATURE AND DYNAMICS OF THE PROBLEMS IN THE HEALTHCARE SYSTEM DURING A TWELVE-YEAR PERIOD BASED ON THE COMPLAINTS BY USERS TO THE OMBUDSMAN INSTITUTION

Nigyar Dzhafer

FPH-MU-Sofia

ABSTRACT

In addition to institutions with special functions and the structures for control and monitoring, especially created for this purpose, citizens and organizations may report to other bodies about problems in the healthcare system. The number of complaints lodged to a certain institution is likely to be impacted by the confidence in this institution and also by the problems in the sector concerned. This is why it is assumed that they present a fairly accurate picture of the problems and the need to solve them from the point of view of patients and the point is not only to solve an individual problem related to the complaint but to prevent similar future problems and relations from occurring. The number of complaints and reports by citizens about problems in the healthcare system (2,772 in number), submitted to the Ombudsman, shows a steady uptrend. Problems have continued to be of similar nature, which is a steady trend during the whole twelve-year period that has been analyzed, with regard to topics such as access to and quality of medical care (MC) and the problems of fitness-to-work examination. There are also problems of temporary nature during the respective year. Conclusions have been drawn about the problems in the system from the point of view of the users of healthcare services in Bulgaria as well as about the dynamics of these processes and the need for management decisions to solve them.

Keywords: access to healthcare, quality of medical care, complaints by patients, Regional Expert Medical Board, Ombudsman

INTRODUCTION

There are specific public relations in the health care system which take place under the “supervision” of special authorities who have powers to do so. They operate on behalf of the state and their work is regulated by legal acts. The control in the health care system is done by authorities that are relatively autonomous, but also have interconnected activities and strands. Part of the legal structures, engaged in the control in the health

терски съвет, Министерство на здравеопазването, Националната здравноосигурителна каса, Изпълнителна агенция „Медицински одит“, съсловните организации, Националният осигурителен институт, Националната агенция по приходите, Изпълнителната агенция по лекарствата са част от законодателно разписаните структури с ангажменти, свързани с контрола в здравната система (15). Освен към институции със специално вменени задължения и създадените специфични за целта структури за контрол и надзор в здравеопазването, граждани и организации могат да сигнализират други органи за проблеми в здравната система (1-13).

Омбудсманът на Р. България и Комисията за защита от дискриминация са институции и органи с по-широки правомощия, които включват и правомощия и ангажменти, свързани със здравеопазването, ако бъдат сезирани или се самосезират.

Съдебните решения, касаещи взаимоотношенията в българската здравна система, са малко на брой, най-вероятно поради много фактори, включително финансови, забавяне във времето, съмнение в експертизата и обективността и т. н. (14,16,17,18,19, 20).

Броят на жалбите, отправяни към дадена институция, най-вероятно се влияе от доверието към нея, но и от проблемите в сектора, за който се отнасят. Ето защо се предполага, че те представят сравнително достоверно дефицитите и потребностите от корекции от гледна точка на потребителите. Смисълът е вземащите решения да решат не просто личния проблем, касаещ жалбата, а да превантират следващи подобни проблеми и взаимоотношения.

ЦЕЛ

Целта на настоящата работа е да се анализират структурата и динамиката на проблемите в здравната система, поставяни от пациентите пред Омбудсмана на Р. България за периода на съществуването на институцията.

ЗАДАЧИ

1. Да се направи преглед на броя на жалбите на граждани към Омбудсмана, касаещи проблеми в здравеопазването за дванадесетгодишен период от време от 2005 до 2017 г.
2. Да се категоризират и систематизират жалбите по години и проблемни области.
3. Да се направят изводи за дефицитите в системата според потребителите на здравни услуги в България, както и за динамиката на тези процеси.

care system are the Council of Ministers of the Republic of Bulgaria, the Ministry of Health, the National Health Insurance Fund, the Executive Agency “Medical Audit”, the relevant professional organizations, the National Social Security Institute, the National Revenue Agency and the Bulgarian Drug Agency (15). Besides reporting to institutions with specially imposed obligations and structures, created specifically for that, the citizens and the organizations can inform other bodies which can help them if there are problems in the health care system (1-13).

The Ombudsman of the Republic of Bulgaria and the Commission for Protection against Discrimination are institutions and bodies with wider powers. This includes powers and obligations, related to the health care system, if the said bodies are being referred or refer the issues to themselves.

The judicial decisions that are relevant to the relationships in the Bulgarian health care system are few, probably because of the many factors – including financial factors, time delay, doubts in the expertise and the objectivity, etc. (14, 16, 17, 18, 19, 20).

The number of complains addressed to an institution is probably influenced by the trust in the said institution, but the problems in the respective sector are also relevant to this matter. This is why they are supposed to present in a relatively trustworthy manner the deficits and the necessities for amendments from consumer’s point of view. The idea is that the people who make decisions should not only resolve the personal problem of the complainant, but also prevent any similar future problems and relationships.

AIM

The aim of this work is to analyse the structure and the dynamics of the problems in the health care system that the patients have referred to the Ombudsman of the Republic of Bulgaria since the beginning of the existence of the institution.

TASKS

1. To review the number of citizens’ claims, related to problems in the health care system and referred to the Ombudsman for a period of 12 years, from 2005 to 2017.
2. To organize and systemize the claims by year and problem area.
3. To draw conclusions about the deficits in the system according to the consumers of health care services in Bulgaria and about the dynamics in these processes.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използван е документален метод. За постигане на поставената цел и задачи са проучени публично достъпните данни за дейността на Омбудсмана за периода 2005 - 2017 г., вкл. Годишни доклади на Омбудсмана на Р. България в Народното събрание на Р. България, общо 12 на брой.

Жалбите са систематизирани по проблемни групи, в резултат на което са направени изводи за дефицитите и необходимостта от промени в сектори и области, които са най-проблемни според потребителите на здравни услуги в България.

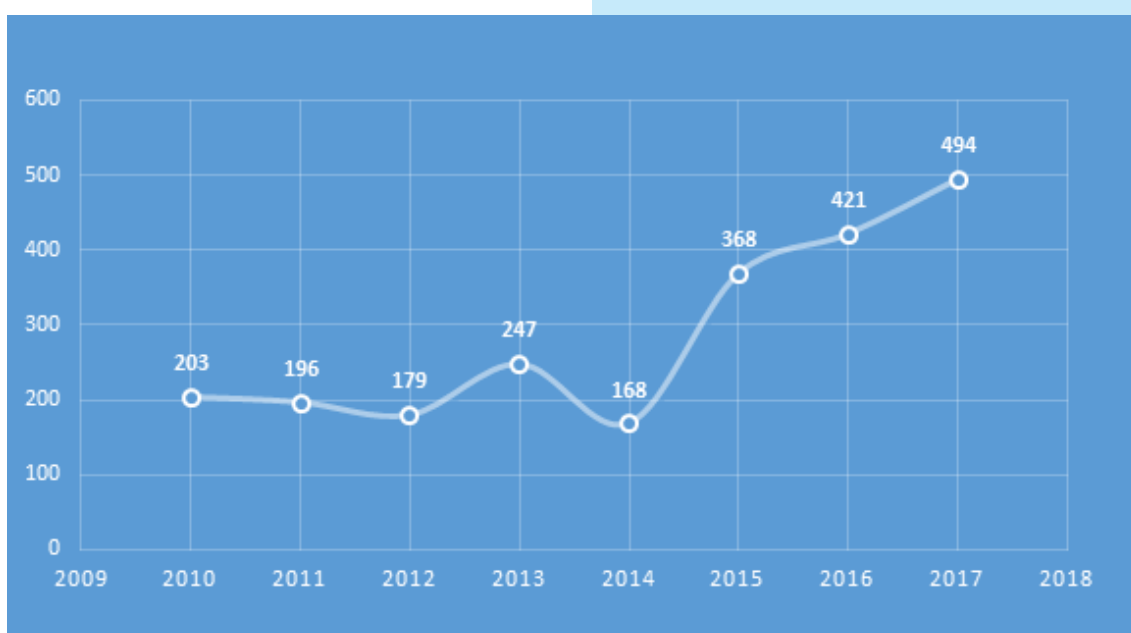
Институцията на Омбудсмана публикува и внася отчети за дейността си от 2005 г., като те обхващат съответната календарна година. Изключение прави първият публичен доклад, който обхваща периода от м. юни 2005 г. до м. март 2006 г.

В отчетите до 2010 г. няма данни за точния брой жалби на граждани по темата „Здравеопазване“. Жалбите, подадени към Омбудсмана на Република България, касаещи проблеми в здравната система за периода 2010-2017 г., са 2772 броя.

РЕЗУЛТАТИ

Броят на жалбите и сигналите на граждани за проблеми в здравната система, отправени към Омбудсмана, имат трайна тенденция на нарастване: Например през 2015 г. те са 368 при 421 през 2016 г. и 494 през 2017 г. (ръст съответно със 17 % и 82% спрямо 2015).

Фиг. 1. Динамика на броя на жалбите, свързани със здравеопазване, отправени към Омбудсмана



MATERIAL AND METHODS

A documentary method was used for making this study. In order to achieve the set target and tasks, the publicly available data on the Ombudsman's activity for the period of 2005 – 2017, incl. Annual Reports of the Ombudsman of the Republic of Bulgaria for the National Assembly of the Republic of Bulgaria (12 in total) were examined.

The claims were systemized by problem areas and after that conclusions about the deficits and the need of amendments in the most problematic sectors and areas according to the consumers of the health care service were made.

The institution of the Ombudsman has been releasing and introducing reports for its activity every year since 2005. They cover the relevant calendar year. The only exception is the first public report which covers the period from June 2005 to March 2006.

There is no data about the exact number of claims regarding the health care system in the reports made before 2010. The claims, referred to the Ombudsman of the Republic of Bulgaria and regarding problems in the health care system for the period of 2010-2017, are 2772.

RESULTS

The number of claims and alerts of citizens for problems in the health care system referred to the Ombudsman have a lasting tendency to increase: for example, they were 368 in 2015, 421 in 2016 and 494 in 2017 (the last two increased by 17% and 82% in comparison with 2015).

Figure 1. Dynamics of the number of claims, related to the health care system, referred to the Ombudsman

Структурата на проблемите показва известна устойчивост по отношение теми като достъп и качество на медицинската помощ (МП) и проблемите на трудовата експертиза, но има и такива, които се появяват през последните години.

Юни 2005 - март 2006 г.: проблеми на ТЕЛК; здравно-осигурителен режим за българите в чужбина; качество на медицинската услуга; достъп до здравни грижи.

2006 г.: ТЕЛК - срокове.

2007 г.: Права на пациента; достъп до СИМП; достъп до животоспасяващо и животоподдържащо лечение; качество на медицинската помощ; ТЕЛК; произнасяне по жалби (РЗИ, БЛС, БЗС, РЗОК); участие на гражданите при вземане на решения; ефикасна правна защита.

Препоръки: корекции за скъпоструващо лечение, направления, медицински стандарти.

2008 г.: достъп до МП (направления; принудително плащане, избор на екип; достъп до лекарства); качество на МП (правила за добра мед. практика и медицински стандарти); медицинска експертиза на работоспособността.

2009 г.: достъп до МП; качество на МП; неефективни процедури и административен контрол в здравната система; лечение в чужбина; права на работещите в здравната система.

2010 г.: 203 жалби, касаещи несвоевременна и неадекватна СМП; съмнение за лекарски грешки; лекарства за деца с онкологични и редки болести; лечение в чужбина (срокове за произнасяне); нормативно уреждане на специализациите; трудова експертиза; достъп до МП; качество на МП.

2011 г.: Годишният доклад е разпределен на 10 комисии в НС.

196 жалби, 3,5% от общия процент от жалбите към Омбудсмана, но някои касаят много големи групи от хора - трансплантирани, пациенти с болест на Алцхаймер, съдебно-медицинска експертиза; достъп до МП; качество на МП; права на пациента.

2012 г.: Годишният доклад е разпределен на 12 комисии в НС.

179 жалби - права на пациента; труд. експертиза; качество на МП, СП, СИМП, НЕЛК, грубо отношение.

2013 г.: Годишният доклад е разпределен на 4 комисии в НС.

247 жалби - ТЕЛК; НЕЛК; СМП; медицински стандарти и качество на МП; ПИМП; СИМП; персонализирано лечение и достъп до иновативно лечение; права на работещите в системата

2014 г.: Годишният доклад е разпределен на 9 комисии

The structure of the problems shows some stability regarding such themes as access and quality of the medical care (MC) and the problems of the report on fitness for work, but there are also problems, which started existing during the last years.

June 2005 – March 2006: problems with the Regional Expert Medical Board; the health insurance system for the Bulgarians living abroad; the quality of the medical services; the access to healthcare

2006: Regional Expert Medical Board – deadlines

2007: Patient's rights; access to the Specialized Outpatient Medical Care (SOMC); access to life-saving and life-support treatment; quality of the medical help; Labour Expert Medical Commission, ruling on claims – (Regional Health Inspectorate, Bulgarian Medical Association, Bulgarian Dental Association, Regional Health Insurance Fund); participation of citizens when making decisions; effective legal protection

Recommendations: amendments about expensive treatment, referrals, medical standards

2008: access to MC (referrals, enforced payment, medical team selection, access to medicine); quality of MC (rules for good medical practice and medical standards); medical expertise of labour

2009: access to MC; quality of MC, ineffective procedures and administrative control in the health care system; treatment abroad; rights of the workers in the health care system

2010: 203 claims regarding late and inadequate emergency health care; doubts about medical errors; medicine for children who have oncological or rare diseases; treatment abroad (deadlines for issuing a decision); regulations of specializations; report on fitness for work, access to medical care, quality of medical care

2011: The annual report is divided and given to 10 committees in the Parliament

196 claims, 3.5 % from all of the complains, referred to the Ombudsman, although some of them relate to large groups of people – patients who had undergone transplantations, patients with Alzheimer, medical report ordered by a court; access to MC; quality of MC; rights of the patient;

2012: The annual report is divided and given to 12 committees in the Parliament

179 claims, rights of the patient; report on fitness for work; quality of MC, the emergency health care, Specialized Outpatient Medical Care, the National Expert Medical Board; rudeness

2013: The annual report is divided and given to 4 committees in the Parliament

247 claims – Regional Expert Medical Board, National

в НС.

168 жалби - достъп до МП; трудова експертиза; качество на МП; достъп до здравна информация; съмнение за лекарски грешки; персонализирано лечение и достъп до иновативно лечение – Болест на Бехтерев, Болест на Хънтингтън, хидроцефалия, спина бифида.

2015 г.: Маркират се сериозни проблеми от 368 жалби и сигнали на граждани, пациентски организации и работещи в системата, които изразяват неодобрение на редица решения като налагането на лимити, разделение на дейностите на основен и допълнителен пакет, изготвяне и прилагане на здравна карта. 272 от жалбите касаят достъпа и качеството на МП, СМП; 96 се отнасят до проблеми като промоция на здравето, профилактика, здравноосигурителни права, проблеми на работещите в системата.

Проблемите, поставени в жалбите, свидетелстват за липса на обществена подкрепа за предприетите промени в системата.

2016 г.: 421 жалби и сигнали, касаещи достъп до МП; профилактика; проблеми с ТЕЛК; доплащане; право на здравно осигуряване на социално слаби, безработни, без доходи и самоосигуряващи се; качество на МП, вкл. денталната; хигиена и битови условия в болниците; хранене.

2017 г.: 494 жалби - недоволство от непрекъснатите нормативни промени.

Фиг. 2. Структура на проблемите в жалбите, свързани със здравеопазване, отправени към Омбудсмана



Нови теми са осигуряването на палиативни грижи, проблеми при осигуряването на кръв и кръвни продукти.

Expert Medical Board, emergency health care and quality of MC; Primary Outpatient Medical Care, Specialized Outpatient Medical Care; personalized treatment and access to innovative treatment; rights of the workers in the system

2014: The annual report is divided and given to 9 committees in the Parliament

168 claims, access to MC, report on fitness for work, quality of MC; access to health information; doubts of medical errors; personalized treatment and access to innovative treatment – Bechterew's disease, Huntington's disease, Hydrocephalus, Spina bifida

2015: Serious problems are marked by 368 claims and alerts from citizens, patient organizations and workers in the system. They express disapproval of many decisions like imposing limits, dividing the work into basic and extra, making and drafting and implementation of health cards. 272 from the claims are regarding the access and the quality of MC and emergency health care; 96 are regarding problems like promotion of the health, prevention, health care rights, and problems of the workers in the system.

The problems written in the claims are a proof of the lack of public support for the amendments in the system.

2016: 421 claims and alerts regarding access to MC, prevention; problems with the Regional Expert Medical Board; surcharge; socially disadvantaged, unemployed, persons with no incomes and self-employed persons' right of health insurance; quality of MC, including dental care; hygiene and living conditions in the hospitals; food.

2017: 494 claims, discontentment with the ongoing amendments in the regulations.

Figure 2. Structure of the problems in the claims regarding the health care system referred to the Ombudsman

The new themes are providing palliative care and problems with providing blood and blood products.

ОБСЪЖДАНЕ

Броят на жалбите и сигналите на граждани за проблеми в здравната система, отправени към Омбудсмана, имат трайна тенденция на нарастване. Структурата на проблемите показва устойчивост през целия дванадесетгодишен анализиран етап по отношение теми като достъп и качество на медицинската помощ (МП) и проблемите на трудовата експертиза.

Има и проблемни теми с временен характер за съответната година, които могат да се коригират при анализ в рамките на периода, напр. годишен анализ от страна на заинтересованите институции. Те могат да се дължат на нововъведени управленски решения - заплащане на цена на референта при лекарствените продукти, правила на социален обмен и въвеждане на европейска здравна карта или необходимост от прилагане на нови методи на диагностика и лечение - като лечение на редки болести.

Наблюдава се и отражение на световни обществени тенденции, например антиваксинални движения.

Очертава се проблем с работещите в здравната система и жалбите, подавани от медицинските специалисти към институцията на Омбудсмана. Би било полезно да се сравни нивото на подадените сигнали по тази тема към МЗ, НЗОК и съсловните организации.

ИЗВОДИ

От анализа на броя и структурата на подаваните жалби изводите са:

- ▶ Регистрират се проблеми, които са с постоянен характер и интензитет през целия период на съществуване на институцията Омбудсман, което показва системност (ТЕЛК, достъп до здравеопазване, качество на медицинската помощ).
- ▶ Периодичната, епизодична поява на някои от констатираните проблеми сочи, че те са с временен характер и част от тях могат да се коригират при анализ в рамките на периода, напр. годишен анализ. Те могат да се дължат на:
 1. Нововъведени управленски (законодателни) решения - заплащане цена на референта при лекарствените продукти, правила на социален обмен (европейска здравна карта).
 2. Необходимост от прилагане на нови методи на диагностика и лечение - персонализирана медицина, лечение на редки болести.
 3. Отражение на световни обществени тенденции – напр. антиваксинални движения.
- ▶ През последните 4 г. от разглеждания дванадесетгодишен период се очертава група проблеми на работещите в здравната система. Те са сигнал за неодобрение на предприетите мерки, но и за проблем с мотивацията на човешките ресурси в здравната система! Търсенето

DISCUSSION

The number of the citizens' claims and alerts about problems in the health care system, which have been referred to the Ombudsman, has a lasting tendency to increase. The structure of problems like access and quality of the medical care (MC) and the problems of the report on fitness for work shows steadiness through all twelve years.

Problems of temporary nature can be found in some years' reports. They can be fixed for analysis within the period, for example, an annual analysis made by the concerned institutions. The problems can be due to new laws – reference prices for medicine, rules for social exchange and introduction of the European health care card or a need for execution of new methods for diagnostic and treatment of rare diseases.

World social tendencies can also have an impact, an example for that is the Anti-Vaccination movement.

Problems with the workers in the health care system and with the claims, referred to the Ombudsman by the medical specialists. It would be useful to compare the level of the alerts on this topic referred to the Ministry of Health, the National Health Insurance Fund and the relevant professional organizations.

CONCLUSIONS

From the analysis of the number and structure of the claims, we can conclude:

- ▶ There are problems that show permanent nature and intensity through the whole period of existence of the Ombudsman. This shows consistency (Regional Expert Medical Board, access to health care, quality of medical care)
- ▶ The fact that of some of the identified problems show up periodically and episodically indicates that they have an inconsistent (temporary) nature and they can be fixed through an analysis for the period, for example, an annual analysis. The problems can be due to:
 1. New laws – reference prices for medicine, rules for social exchange (European health care card)
 2. Need for execution of new methods for diagnostic and treatment – personalized medicine, treatment of rare diseases
 3. World social tendencies' impact – for example, the Anti-Vaccination movement.
- ▶ Problems of the health care workers are emerging through the last 4 years of the twelve-year period. This is not only an alert for disapproval of the taken measures, but also a motivational problem for the human resources in the health care system! Searching for help from the Ombudsman shows that people

на помощ от Омбудсмана маркира проблем в доверие то към институциите, които по презумция трябва да решават тези проблеми.

- ▶ Като сериозен се очертава проблемът с промоцията на здравето и профилактиката на заболяванията.
- ▶ Липсата на достатъчна и достъпна информация за пациента е съществен проблем, както и темата за правата на пациента въобще.
- ▶ Анализът на структурата и броя на жалбите и сигналите могат да помогнат за ответни действия, свързани със законодателни и др. управленски решения за корекция на дефектите на системата на здравно обслужване и удовлетворяване на потребностите на потребителите (пациентите).

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Доклад за дейността на омбудсмана на Р. България за периода юни 2005 - март 2006г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
2. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2006 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
3. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2007 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
4. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2008 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
5. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2009 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
6. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2010 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
7. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2011 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
8. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2012 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
9. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2013 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
10. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2014 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd

Адрес за кореспонденция:

Д-р Нигяр Джафер, дм
МУ- София
Факултет по обществено здраве

cannot trust easily other institutions whose job is to solve these concrete problems.

- ▶ The problem with health promotion and the preventions of diseases starts getting serious.
- ▶ The lack of enough information for the patient that can be accessed easily is one of the main problems, as well as the problems with the rights of the patients.
- ▶ The analysis of the structure and the number of complaints and alerts can help if taking measures regarding legal and other types of decisions for correcting the defects of the health service system and meeting the needs of consumers (patients).

11. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2015 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
12. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2016 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
13. Доклад за дейността на омбудсмана на Република България за 2017 г., www.ombudsman.bg/dokuments/gd
14. Мръчков В., Осигурително право. Сиби, 2010
15. Илиева А., Контролът в здравеопазването, Сиела, 2018, ISBN 978-954-28-2541-8
16. Спасов С., Лекарски грешки и лекарски деликти. Сиби, 1996
17. Томова-Куцарова О., Административна наказателна отговорност в здравеопазването. Дисертация за при съждане на ОНС, „Доктор“, СОфия, МУ, ФОЗ, 2014
18. Шаркова М., Медицинският деликт, под редакцията на Д. Доковска, 2018
19. Gostin L.O., The Right to Health: A Right to the Highest Attainable Standards of Health. HASTINGS CENTER REPORT 29-109(2001).
20. Swendiman K.S. Health Care: Constitutional Rights and Legislative Powers, Juli 9, 2012.

Address for correspondence:

Nigyar Dhzafer, MD, PhD
FPH-MU-Sofia

ПСИХИЧНО ЗДРАВЕ И СОЦИАЛНИ НЕРАВЕНСТВА В БЪЛГАРИЯ

Вероника Димитрова¹, Мария Мартинова¹, Симеон Кюркчиев², Захари Зарков³

¹Софийски университет „Св. Климент Охридски“,

² Университет по архитектура строителство и геодезия,

³ Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Направен е обзор на публикации, разглеждащи връзката между психично здраве и социални неравенства в България. Осъществена е реконструкция на основните подходи и тествани хипотези в представителните проучвания, в които има налични данни за България, а непредставителните данни и изследванията на субпопулации са изключени от обзора. Очертан е социалният профил на страдащите от психично заболяване чрез индикатори като семейно положение, възраст, пол. Обзорът дава основание да се очертаят основни дефицити в изследванията на връзката между психично здраве и социални неравенства.

Ключови думи: психично здраве, социални неравенства, социален статус, хипотеза за социалната селекция

ВЪВЕДЕНИЕ

Изследванията в областта на психичното здраве и социалните неравенства са много и изключително разнородни. В световен план връзката между двете се счита за установена както при проучванията сред болнични популации и търсещи помощ с тежки психични разстройства, така и при по-новите, при които се проследява и разпространението на честите психични разстройства. Досега не е правен цялостен опит различните изследвания за България да се обобщят в тази светлина.

ЦЕЛ

Целта на настоящата статия е да се направи обзор с фокус върху изследванията, в които има налични данни за България. Проучванията се характеризират с разнообразни теоретични предпоставки, операционализация на понятия, методики на събиране на информация, дизайн, променливи и т.н. Това води и до трудността да се изградят обобщения. За това от обзора ще бъдат изключени всички количествени проучвания, които са нерепрезентативни за страната и търсят разпространеността на психични разстройства сред субпопулации, като възрастни хора, студенти, деца и пр. Няма да бъдат разглеждани и статии, които са свързани с подхода за търсене на жизнени събития (life events).

MENTAL HEALTH AND SOCIAL INEQUALITIES IN BULGARIA

Veronika Dimitrova¹, Maria Martinova¹, Simeon Kyurkchiev², Zahari Zarkov³

¹Sofia University „St. Kliment Ohridski“,

²University of Architecture, Civil Engineering and Geodesy,

³National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

The review is prepared on publications exploring the relationship between mental health and social inequalities in Bulgaria. We make a reconstruction of the main approaches and of the hypotheses tested in representative surveys where data for Bulgaria are available. Non-representative data and sub-population surveys are excluded from the review. The social profile of the mentally ill is outlined through indicators such as marital status, age, gender. The review allows us to outline the major gaps in conducted studies about the relationship between mental health and social inequalities.

Keywords: mental health, social inequality, social status, drift hypothesis

INTRODUCTION

Researches on mental health and social inequalities are numerous and extremely heterogeneous. Globally, the relationship between the two is considered to be well established, both in studies among hospital populations and among persons with severe mental disorders who are seeking help, and in more recent ones, where the prevalence of common mental disorders is monitored. So far, there has been no comprehensive attempt to summarize the various studies in this area in Bulgaria.

Aim

The aim of this paper is to provide a useful overview focused on researches in which data from Bulgaria are available. Studies utilize a variety of theoretical frames, operationalization of concepts, methodologies for information gathering, design, variables, etc. This also leads to a difficulty to summarize the approaches. Therefore, the survey will exclude all quantitative studies that are not representative of the country, that seek the prevalence of mental disorders among subpopulations, such as the elderly, students, children, etc. Articles related to the life events approach will also not be considered.

Специфики и основни хипотези на изследванията в областта

Доколкото темата се вписва в по-обхватната област на търсенето на връзка между здраве и социални неравенства, тук следва да се запита как се дефинират здравето и социалните неравенства. **Количествените проучвания в тази сфера могат условно да бъдат разделени спрямо начина, по който дефинират здравето – дали са базирани на коефициент на смъртност, продължителност на живота и др. обективни данни, или на самооценка на здравето.** При изследванията на психичното здраве използваните данни са, от една страна, диагностицирано психично разстройство (административни данни на болнични популации и търсещи психиатрична помощ), а от друга, диагностични анкети или отделни въпроси за самооценка на психичното здраве. Подходът с изследване на болнични популации и търсещи психиатрична помощ, стига да не е изчерпателен за дадена държава, не е репрезентативен и е по-стар. При него връзката със социалните неравенства в международен план е ясно изразена (1). Проверяват се две хипотези – **за социалната селекция (social selection – drift hypothesis) и за социалното причиняване.** Хипотезата за социалната селекция предполага, че индивидуалната социална позиция е резултат от болестта. Тествашите тази хипотеза изследователи показват ефектите от психичното разстройство върху индивидуалната и междугенерационната социална позиция. Социалната мобилност при хората с психични разстройства е низходяща или се изразява в ограничени възможности за преминаване в друга страна на обществото в сравнение с населението като цяло (2, 3). Основната променлива, която е включена при потвърждаването на тази хипотеза, е трудовата заетост, а не например образованието, расата, етносът и социалният капитал (2). Тук не се изключва хипотезата за социалното причиняване. Хипотезата за социалното причиняване предполага, че по-ниският социален статус оказва влияние върху по-голямата честота на развитието на тежки психични разстройства (4). При тази хипотеза се счита, че средата въздейства върху психичното здраве, като тук са възможни разнообразни интерпретации – или самата класова позиция, или класовата позиция опосредствано чрез стреса (3), или чрез стреса и социализацията (4).

По-късните епидемиологични изследвания обаче критикуват по-старите подходи, защото търсещите помощ не могат да се приравняват с хората с психични разстройства като цяло. Трябва да се подчертае, че като по-стари тези подходи обхващат най-често тежките психични разстройства – шизофренията, деменциите и биполарното афективно разстройство. Затова новите епидемиологични и социологически изследвания (от 80-те години на ХХ век) използват специализирани диагностични интервюта и въпроси за самооценка на здравето. При тях е възможно гарантирането на представителност на данните, но също така има редица ограничения – например отговорите зависят от типа личност, често съществува несъответствие между здравето и самооценката и т.н. (5). Новите изследвания също показват връзката между социалната стратификация и психичното здраве (1).

Specifics and basic hypotheses of the research in the field

Insofar as the topic fits into a wider scope of exploring the relationship between health and social inequalities, we should ask here how health and social inequalities are defined. **Quantitative studies in this area can be divided by the way they define health - whether they are based on mortality rates, life expectancy and other objective data, or self-assessment of health.** In mental health research the data used are obtained from, on the one hand, a diagnosed mental disorder (administrative records of hospital populations and seeking psychiatric help) and, on the other hand, diagnostic questionnaires or individual mental health self-assessment questions. The approach of surveying hospital populations and persons seeking psychiatric care is older and, as long as it is not exhaustive for a country, it is not representative. In this approach the relationship with social inequalities is clearly expressed internationally (1). Two hypotheses are tested - **for social selection (social selection-drift hypothesis) and for social causation.** The social selection hypothesis suggests that individual's social position is a result of the illness. Researchers who test this hypothesis show the effects of mental disorder on individual and intergenerational social positioning. Social mobility among people with mental disorders is downward or limited in opportunities to move to a different social stratum compared to the general population. (2; 3). The main variable included in confirming this hypothesis is employment rather than education, race, ethnicity, and social capital (2). This does not exclude the hypothesis of social causation. **The social causation hypothesis suggests that lower social status influences the higher incidence of severe mental disorders (4).** In this hypothesis, the environment is considered to have an effect on mental health, with various interpretations being possible here - either the class position itself or the class position mediated through stress (3), or through stress and socialization which affects health(4).

However, later epidemiological studies have criticized these older approaches because help-seekers cannot be equated with people with mental disorders as a whole. It should be emphasized that, being older approaches, they mostly include the severe psychiatric disorders - schizophrenia, dementia and bipolar affective disorder. This is why new epidemiological and sociological studies (since the 1980s) use specialized diagnostic interviews and health self-assessment questions. It is possible to guarantee the representativeness of the data, but there are also a number of limitations. For example, the answers depend on the type of person, there is often a discrepancy between health and self-assessment of health, etc. (5). These new researches also show the relationship between social stratification and mental health (1).

За обхващане на социалните неравенства се използват различни индикатори – икономически неравенства между различни държави (базирани на БВП), доходите на домакинството, самооценката на доходите на домакинството, образованието, класата, социалния капитал, трудовата заетост, професиите и пр. В Европа няма ясни доказателства за връзката между подоходно неравенство и честотата на психичните разстройства, които да потвърдят хипотезата за социалното причиняване (6; 7). Това е причината да бъдат обособени нови разновидности на хипотезата за социалното причиняване. Лайт обобщава три такива.

Първата хипотеза е за връзката между психично здраве и социален капитал. Най-често социалният капитал се определя чрез гражданското участие, нормите за реципрочност и доверието (пак там). Социалният капитал въздейства върху здравето, като:

1. оказва влияние върху поведението, свързано със здравето;
2. подобрява достъпа до услуги;
3. подобрява здравето чрез по-добро възприятие на себе си (7)¹.

Втората хипотеза е за безпокойството на социалния статус (status anxiety). Накратко, неравенството оказва влияние на индивидуалното здраве чрез стреса, причинен от възприятието за място в социалното пространство (7). Предпоставката е, че niskият социален статус е свързан с негативни емоции и оказва директно влияние върху здравето.

Третата хипотеза е нео-материалистка. Неравенствата в сферата на психичното здраве са свързани с институциите и услугите, които осигуряват преразпределението (пак там).

РЕЗУЛТАТИ

Социологически проучвания – неравенства и самооценка на здравето

В Европейското изследване на качеството на живота (ЕИКЖ) се засяга връзката между психично здраве и социални неравенства. Тук трябва да направим уговорката, че при него става въпрос за самооценка на психичното здраве въз основа на няколко въпроса (за симптоми на депресия и тревожност). Тяхната достоверност не може да се сравни с диагностичните интервюта.

Лайт анализира данните от ЕИКЖ и се опитва да провери трите цитирани по-горе хипотези – за социалния капитал, статусното безпокойство и нео-материалистката. Лайт казва, че нео-материалистката хипотеза може да бъде опровергана за страните с по-ниски доходи, тъй като не неравенството, а средният доход се свързва с темата за

¹ Други автори използват „социален капитал“ в контекста на това, което наричат „социална екосистема“ (8), за да се види как, например, детският социален капитал, разпределен в екосистемите на „семеен социален капитал“, „училищния социален капитал“, „социалния капитал на приятели/връстници“ (peer capital) и „обществения социален капитал“ оказват влияние на възможността за развитие на тежки психични заболявания. Неизненадващо, оказва се, че децата с по-малко социален капитал имат по-големи шансове за развитие на психични разстройства.

Different indicators are used to measure social inequalities – economic inequalities between different countries (based on Gross Domestic Product), household income, self-assessment of household income, education, class, social capital, employment, occupations, etc. There is no clear evidence in Europe on the link between income inequality and the incidence of mental disorders to confirm the social causation hypothesis (6; 7). This is the reason for differentiation of the social causation hypothesis. Richard Layte has summarized three such varieties.

The first hypothesis is focused on the relationship between mental health and social capital. Most often, social capital is determined through civic engagement, norms of reciprocity, and trust in general. Social capital could affect population's health:

1. by influencing health-related behavior;
2. by improving access to services;
3. by affecting health through better self-perception (7)¹.

The second hypothesis considers social status anxiety. Shortly, inequality affects individual health through stress caused by the perception of socio-economic position (SEP) (7). The assumption is that low socio-economic status (SES) is associated with negative emotions and has a direct impact on health.

The third hypothesis is neo-materialist. Mental health inequalities are related to institutions and services that provide redistribution.

RESULTS

Sociological studies - inequalities and health self-assessment

The European Quality of Life Survey (EQLS) addresses the relationship between mental health and social inequalities. Here we have to make the proviso that this study uses mental health self-assessment based on several questions (symptoms of depression and anxiety). Their accuracy is incomparable to that of diagnostic interviews.

Layte analyzes the data from the EQLS in order to test the three hypotheses cited above - of social capital, social status anxiety, and neo-materialist one. Light says that neo-materialist hypothesis can be disproved in lower-income countries because it is not inequality, but the average income that is linked to mental health.² The hypothesis of social status anxiety is confirmed for

¹ Other authors use 'social capital' in the context of what they call 'social ecosystem' (8) to see how, for example, children's social capital distributed in the ecosystems of 'family social capital', 'school social capital', 'peer social capital' and 'community social capital' influences the chance of developing severe mental illness. Not surprisingly, it turns out that children with less social capital are more likely to develop mental disorders.

² Bulgaria, Romania, Turkey and Macedonia are excluded from Layte's sample.

психичното здраве.² За страните с по-ниски доходи може да бъде приета хипотезата за безпокойството на социалния статус. Социалният капитал е по-важен в страните с по-висок коефициент на Джини. Все пак доверието в други хора и институциите има важен позитивен ефект върху психичното здраве, както и подкрепата от други хора (7).

Неравенства, нови епидемиологични проучвания и психично здраве

В Световната инициатива за изследване на психичното здраве (World Mental Health Surveys Initiative (WMH)), въз основа на представително проучване със Съставното международно диагностично интервю (CIDI 3) се изследва разпространеността на честите психични разстройства, като са включени и социално-демографски данни. Така обобщените данни от Белгия, България, Германия, Италия, Холандия, Северна Ирландия, Румъния и Испания показват, че връзката между дохода и психичните разстройства не е значима, но има други фактори като пол, възраст, образование и трудова заетост, които са значими. Накратко, за дванадесетмесечната болестност:

1. по отношение на трудовата заетост, хората, които са категоризирани като безработни и с увреждане, по-често страдат от психични разстройства;
2. болестността от психични разстройства сред работещите професия, която не изисква квалификация, е по-висока;
3. разстройствата на настроението са по-често срещани сред хората с нисък или с нисък-среден доход, тревожностите и всички чести психични разстройства преобладават сред получаващите нисък-среден доход, а алкохолната зависимост – сред хората с високи доходи (9).

В сравнение с възрастните (над 65), хората под 34 години по-често са в риск от психични разстройства. Да си разведен, вдовец или разделен, или никога да не си бил в брак увеличава риска от психично разстройство (9).

В Националното представително проучване на честите психични разстройства (ЕПИБУЛ 2), проведено в България³, се открояват подобни специфики на хората с психични разстройства. Още тук трябва да направим уговорката, че проблемите с психичното здраве в България са често подценявани – само 1% от населението казват, че психичното им здраве е лошо (10). В ЕПИБУЛ – 1 се демонстрира, че 12-месечната болестност от чести психични разстройства е по-висока в големите региони с големи градове, като София, Пловдив, Варна, сред жените и във възрастовите групи до 59 г. (11). Социално-демографските профили на страдащите от чести психични разстройства са различни: „Най-разпространеното често психично разстройство е тревожното разстройство (11,4%), като групата на хората на възраст между 50 и 64 години (13,2) е най-засегната от него. Разстройствата на настроението (6,2%) са втората по разпространение болест, като най-често се среща у хората над 65 години (9,1%). Разстройствата, дължащи се на употреба на психоактивни вещества (ПАВ) – 3,3%, са третата по разпространение група разстройства. Най-голямата

² Тук България, Румъния, Турция и Македония са изключени от извадката, с която работи Лайт.

³ Изследването е проведено в две вълни – 2003-2007 г. (ЕПИБУЛ 1) и 2016-2017 г. (ЕПИБУЛ – 2).

lower-income countries. Social capital is more important in countries with higher Gini index. Yet trust in other people and institutions have an important positive effect on mental health, as well as support from others (7).

Inequalities, new epidemiological studies and mental health

The WHO World Mental Health (WMH) Surveys Initiative, based on a representative study with the Composite International Diagnostic Interview (CIDI 3), examines the prevalence of common mental disorders and includes socio-demographic data. Thus, aggregated data from Belgium, Bulgaria, Germany, Italy, the Netherlands, Northern Ireland, Romania and Spain show that the relationship between income and mental disorders is not significant, but there are other factors such as gender, age, education and employment that are significant. In brief, for the twelve-month period prevalence:

1. In terms of employment, people who are categorized as unemployed or disabled are more likely to suffer from mental disorders;
2. The prevalence of mental disorders among workers in a profession that does not require qualification is higher;
3. Mood disorders are more common among low- or low-middle-income people, anxiety and all common mental disorders are prevalent among low-middle-income earners, and alcohol dependence among high-income people (9).

Compared to adults (over 65 years), people under 34 years are more likely to be at risk of mental disorders. Being divorced, widowed or separated, or never married increases the risk of mental disorder (9).

In the National Representative Study of Common Psychiatric Disorders (EPIBUL 2) conducted in Bulgaria³, similar characteristics of people with mental disorders stand out. Here we have to make the reservation that mental health problems in Bulgaria are often underestimated - only 1% of the population say that their mental health is poor (10). EPIBUL-1 demonstrates that the 12-month period prevalence of common mental disorders is higher in large regions with big cities, such as Sofia, Plovdiv, Varna, among women and in the age groups up to 59 years. (11). The socio-demographic profiles of people with common mental disorders are different: „The anxiety disorders are the most common (11.4%), as the group of people at the age between 50 and 64 years (13.2%) is the most vulnerable. Mood disorders (6.2%) take the second place as most frequently they are met in people over 65 years (9.1%). The disorders due to psychoactive substances use – 3.3% is the third widely-spread group of disorders [...] The largest drug abuse (most often with alcohol) is among persons at the age 18-34 years (4.4%). The alcohol consumption (3.8%) at the age of 35-49 and 50-64 is also remarkable.“ (11) „Substance use disorders

³ Two waves of the study have been conducted so far - 2003-2007 (EPIBUL 1) and 2016-2017 (EPIBUL - 2).

е злоупотребата с вещества (най-често алкохол) сред лицата на възраст 18-34 години (4,4%). Употребата на алкохол (3,8%) при 35-49-годишните и 50-64-годишните също е значителна.“ (11). „Разстройствата вследствие употреба на вещества се срещат 4.695 пъти по-често при хората със средно ниво на доходи, в сравнение със заможните. Възрастта и доходът не корелират с 12-месечната болестност от тревожни и афективни разстройства“ (12). Допълнение към тези специфики е връзката между образование и психични разстройства, изследвана в дисертацията на д-р Захари Зарков (13). Изводите са, че нискообразованите страдат по-често от депресия, в сравнение с висшистите. Депресията се наблюдава по-често при по-младите (18-34 г.). А нискообразованите хора боледуват два пъти по-често от разстройствата на настроението. По-характерните разстройства за високообразованите са фобии и посттравматичното стресово разстройство (13).

В допълнение може да кажем, че е значима и темата за загубата на дни в неработоспособност, чрез която се обхващат последствията от болестта. Въз основа на ЕПИБУЛ – 1 има основание да считаме, че въпреки че соматичните разстройства са около 4 пъти по-често съобщавани, при честите психични разстройства средногодишният брой загубени дни в неработоспособност е по-висок (14). Следва да се отбележи, че изследването не обхваща част от тежките психични разстройства, като демениция, умствена изостаналост, психоза, трайна инвалидизация и пр., които имат по-висок ефект в количеството загубени дни (пак там: 50). Авторите обобщават, че „психичните разстройства са сред най-тясно свързаните със загуба на производителност състояния“ (14).

Изследването ЕПИБУЛ позволява да се обособят и групите на най-нелекуваните нуждаещи се от лечение – това са възрастните хора - над 65 г, хората с висше образование, никога сключвали брак и мъжете. Най-често получават каквото и да е лечение хората между 35 и 64 години, жените, тези с ниско образование и тези в партньорска връзка. По отношение на семейните доходи не се откриват специфики, представителни за населението (15). Демонстрираният в проучването на честите психични разстройства отлив в търсенето на психично-здравна помощ в България (15; 16) може да бъде осмислен в перспективата на нео-материалистката хипотеза. Констатираното разминаване между обективна нужда от специализирана помощ и достигането на такава може да се мисли като индикативно за липса на ясен и ефективен механизъм за разпределение на достъпа до здравни услуги. Представените дотук данни не позволяват изчерпателен коментар върху хипотезата за значението на социалния капитал – единствено непривилегираната позиция на необвързаните говори за значението на връзките с другите за психичното здраве. Завишеното чувство на напрежение и тревога сред българите ⁴ (17) обаче предполага допълнително изследователско усилие за апробиране на хипотезата за статусното безпокойство.

⁴ В Националното изследване на факторите на риска, свързани с начина на живот, сред население на възраст 25-64 г. от 2007 г., се казва, че почти всеки пети българин е имал чувство на напрежение, притеснение или тревога над обичайното ниво за последния месец. Тези оплаквания са по-чести в градовете, при жените и лицата над 45-годишна възраст, както и при разведените/разведените, вдовиците/вдовиците, лицата с по-висока степен на образование и пенсионерите (17). Ако тези данни се интерпретират като възможен симптом на психично разстройство, това би дало някакъв социално-демографски профил на хората с психични разстройства.

are 4.695 times more common in middle-income people than the wealthy. Age and income do not correlate with the 12-month incidence of anxiety and affective disorders.“(12). An addition to these characteristics is the relationship between education and mental disorders investigated in the Zahari Zarkov's doctoral thesis (13). The conclusion is that the less educated people suffer from depression more often than university graduates. Depression is more common in younger people (18-34 years) and low-educated people are twice as likely to suffer from mood disorders. Phobias and post-traumatic stress disorder (PTSD) are more typical for the highly educated (13).

In addition, we can say that the topic of the days out of role (days of work missed because of illness), through which the consequences of the disease are covered, is also significant. On the basis of EPIBUL-1, it is reasonable to believe that although somatic disorders are reported about 4 times more frequently, in common mental disorders the average annual number of work-days lost is higher (14). The authors summarize that „mental disorders are among the most closely associated with lost productivity“.

The EPIBUL study also identifies groups of the most untreated in need of treatment. These are the elderly - over 65 years of age, people with higher education, never married and men. Most often, people between 35 and 64 years of age, women, those with low education and those in a partner relationship receive some treatment. With regard to family income, no specificities are found that are representative of the population (15). The decrease in the search for mental health care in Bulgaria (15; 16), demonstrated in the study of common mental disorders, can be interpreted in the perspective of the neo-materialistic hypothesis. The evident discrepancy between the objective need for specialized care and the use of such assistance may be considered indicative of the lack of a clear and effective mechanism for the distribution of access to health services. The data presented so far do not allow a comprehensive commentary on the hypothesis of the importance of social capital - only the unprivileged position of people who are not in a relationship suggests of the importance of relationships with others for mental health. However, the increased feelings of stress and anxiety among Bulgarians In the 2007 National Survey of Risk Factors Related to Lifestyles in the Population Aged 25-64 it is said that almost every fifth Bulgarian has had a feeling of stress, anxiety or anxiety above the usual level in the last month. These complaints are more common in cities, in women and people over 45 yrs, as well as separated/divorced, widows/widowers, persons with higher education and retirees (17). If these data are interpreted as a possible symptom of a mental disorder, it would give some socio-demographic profile of people with mental disorders.⁴ (17) imply that additional research efforts are necessary to test the status anxiety hypothesis.

⁴ In the 2007 National Survey of Risk Factors Related to Lifestyles in the Population Aged 25-64 it is said that almost every fifth Bulgarian has had a feeling of stress, anxiety or anxiety above the usual level in the last month. These complaints are more common in cities, in women and people over 45 yrs, as well as separated/divorced, widows/widowers, persons with higher education and retirees (17). If these data are interpreted as a possible symptom of a mental disorder, it would give some socio-demographic profile of people with mental disorders.

Социално-демографски профил на потребителите на психично-здравни услуги в България

Според изследване на Националния статистически институт по преброяването от 2001 г. 25% от хората с увреждания в България са с психични разстройства, а само 13% от хората с увреждания са заети (18). Според изследване от 2011 г., проведено от същия институт, 42% от хората с поне един траен здравословен проблем или заболяване са заети, а 5,6% от тях са с „психични, нервни или емоционални проблеми“. Данните от допълнителния модул към наблюдението на работната сила през 2011 г. „Заетост на хората с увреждания“ показват, че много малка част от лицата с „психични, нервни или емоционални проблеми“ са заети – 15.2%, 7.8% са безработни, а 77% са лица извън работната сила; по-голямата част от тях живеят в градовете, а образованието им е преобладаващо основно и по-ниско. В сравнение с общата популация нивата на заетост са много ниски, нивата на образование са значително по-ниски, а нивата на безработица са по-високи.

Лица на възраст 15 – 64 навършени години с психични, нервни или емоционални проблеми (представляващи основни трайни здравословни проблеми), 2011 г.

Общо	
По пол	
Мъже	47%
Жени	53%
По местоживеене	
В градовете	65.7%
В селата	34.3%
По възраст	
15-24 г.	11.4%
25-34 г.	18.9%
35-44 г.	26.6%
45-54 г.	24.2%
55-64 г.	18.9%
По степени на образование	...
Висше	9.6%
Средно	41.8%
Основно и по-ниско	48.6%
По трудов статус	
Заети	15.2%
Безработни	7.8%
Лица извън работната сила	77%

Тези данни потвърждават, че хората с „психични, нервни или емоционални проблеми“ се различават значително от общата популация. Вероятно това се дължи на факта, че настъпващите най-често в ранна младежка възраст тежки психични разстройства водят до липса на образование, квалификация, безработица и бедност. В същото изслед-

Socio-demographic profile of users of mental health services in Bulgaria

According to Census 2001, a nationwide census performed by the National Statistical Institute (NSI), 25% of people with disabilities in Bulgaria have mental disorders and only 13% of people with disabilities are employed (18). According to a 2011 study conducted by the same institute, 42% of people with at least one long-standing health problem or illness are employed, and 5.6% of them have „mental, nervous or emotional problems“. Data from the “Employment of disabled people” - Ad hoc Module to the Labor Force Survey in 2011 show that a very small proportion of people with “mental, nervous or emotional problems” are employed - 15.2%, 7.8% are unemployed, and 77 % are persons outside the workforce; most of them live in cities, and their education is predominantly basic and lower. Compared to the general population, employment rates are very low, education levels are significantly lower and unemployment rates are higher.

Persons aged 15 - 64 years with mental, nervous or emotional problems (representing major long-standing health problems), 2011

TOTAL	
By gender	
Men	47%
Women	53%
By place of residence	
In cities and towns	65.7%
In villages	34.3%
By age	
15-24 yrs	11.4%
25-34 yrs	18.9%
35-44 yrs	26.6%
45-54 yrs	24.2%
55-64 yrs	18.9%
By education level	...
Higher	9.6%
Secondary	41.8%
Primary and pre-primary	48.6%
By employment status	
Employed	15.2%
Unemployed	7.8%
Persons outside the labor force	77%

These data confirm that people with „mental, nervous or emotional problems“ significantly differ from the general population. This is probably due to the fact that severe psychiatric disorders (occurring most often in early youth) lead to a lack of education, qualifications, unemployment and poverty. The same study found that

ване се демонстрира, че хората с „психични, нервни или емоционални проблеми“ декларират, че имат затруднения при извършване на ежедневни дейности от следното естество – 28.5% при запаметяване и съсредоточаване, а 19.8% при общуване.

Друго изследване може да добави шрихи към очертаната картина – по-голяма част от шизофренно болните са несемейни (47,7%), а 12,7% от шизофренно болните никога не са работили. От тях заетите изцяло или частично са предимно неквалифицирани работници, работници в производството или занаятчии (22%) (19). Нерепрезентативно проучване показва, че сред кохортата от болни от психични разстройства браковете са по-редки, а разводите по-чести (20). В тези разпокъсани данни се очертава проблемът със социалния капитал – от една страна, социалните мрежи са по-малки при хората с психични разстройства, от друга, самите разстройства оказват влияние в ежедневното общуване и следователно – социалните мрежи.

Бреме на грижите

Изследванията, които се занимават с бреме на грижите, са значими, когато разглеждаме темата за психичното здраве и социалните неравенства, защото преодоляват строго индивидуалистичното разбиране на болестта. Болестта е бреме, което засяга не само болния, а и полагащите грижи. Световната инициатива за изследване на психичното здраве (WMH) акцентира върху разпространеността на честите психични разстройства и отговорността за дългосрочната грижа (21). В проучването са включени 19 държави и е използвана частта за бреме на грижата от диагностичното интервю CIDI 3 (21). Изследването отговаря на въпроса как се променя животът на грижещия се, като разделя субективно и обективно бреме⁵.

Резултатите показват, че в страните с висок-среден доход, към които спада България, най-високи показатели имат времето (6.9) и стресът (8.4). Въпреки че соматичните проблеми са по-често докладвани (67.7), при психичните (53.5) са завишени равнищата на субективно бреме. Наблюдава се увеличено бреме за сериозните проблеми с паметта, умствената изостаналост, депресията и тревожността. Бремето е по-голямо, отколкото това за грижа за човек с рак или физическо увреждане (21). Значимостта на психичните разстройства в този аспект е много по-висока от относителното им разпространение, защото се декларира натоварване в повече измерения (21). А някои от нервно-психичните заболявания стават водещи, ако се изчисли времето, преживяно в инвалидност (22)⁶.

Тези данни могат да ни накарат да предположим, че хората с психични разстройства и грижещите се за тях близки роднини намаляват качеството си на живот и вероятно своя социален статус. Нерепрезентативни данни показват, че при шизофрения и биполарно афективно разстройство е засегната заетостта не само на болните, а и тази на техните здрави близки (20; 23).

⁵ *Обективно бреме включва – миене, обличане и хранене, попълване на документи, наблюдаване, домашни задължения, наблюдение за прием на лекарства и времето. Тук са включени и въпроси за финансови затруднения – в изхарчаването на допълнителни средства или пропускане на възможности за изкарване на пари. Субективното бреме включва стрес и обърканост. Едно от ограниченията на изследването е, че се прави оценка на цялостното бреме – при две и повече заболявания оценката е обща.*

⁶ *При психичните се губят средно повече дни в нетрудоспособност (27.2 към 21.6) (14).*

people with „mental, nervous or emotional problems“ reported having difficulty performing daily activities of the following nature - 28.5% when memorizing and focusing, and 19.8% when communicating.

Another study may add touches to the picture - most of the schizophrenic patients are non-family (47.7%) and 12.7% of the schizophrenic patients have never worked. Of these, those employed (fully or partly) were mainly unskilled workers, manufacturing workers or artisans (22%) (19). A non-representative study shows that among cohorts of patients with mental disorders, marriages are less frequent and divorces more frequent (20). These fragmented data highlight the problem of social capital - on the one hand, social networks are smaller in people with mental disorders, on the other, the disorders themselves have an impact on daily communication and, therefore, on social networks.

Burden of care

Research focused on the burden of care is significant when considering the topic of mental health and social inequalities, because it overcomes a strictly individualistic understanding of the disease. The disease is a burden that affects not only the patient but also the caregivers. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative focuses on the prevalence of common mental disorders and the responsibility for long-term care (21). The study included 19 countries and used the burden of care part of the CIDI 3 diagnostic interview. (21) The study answers the question of how the caregiver's life changes by separating subjective and objective burden.⁵

The results show that in high-middle income countries to which Bulgaria belongs, time (6.9) and stress (8.4) have the highest rates. Although somatic problems have been reported more frequently (67.7), the levels of subjective burden of mental problems are higher (53.5). An increased burden is related to serious memory problems, mental retardation, depression and anxiety. The burden is greater than that of caring for a person with cancer or physical disability (21). The significance of mental disorders in this aspect is much higher than their relative prevalence, because workload in multiple dimensions is declared (21). In addition, some of the psychiatric illnesses are leading in burden when time spent in disability is included (22)⁶.

This data may suggest that people with mental disorders and close family caregivers reduce their quality of life and probably their social status. Non-representative data show that in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder not only patients' but also their healthy relatives' employment is affected (20; 23).

⁵ *Objective burden includes - washing, dressing and eating, completing documents, monitoring, homework, monitoring medication and time. It also include issues of financial hardship - spending more money or missing out on money-making opportunities. Subjective burden includes stress and confusion. One of the limitations of the study is that the overall burden is assessed – for sufferers of two or more illnesses, the assessment is overall.*

⁶ *In the case of the mentally ill, more days on average are lost in disability (27.2 to 21.6) (14)*

ОБОБЩЕНИЕ

Въпреки несъизмеримостта на представените проучвания, все пак се очертава профилът на хората с тежки и чести психични разстройства. Може да се каже, че нео-материалистката хипотеза в страни като България не бива да бъде отхвърляна с лека ръка, тъй като сравнителните представителни проучвания не взимат предвид спецификата на институционалните модели за психично-здравна грижа. По-скоро тя следва да бъде преработена, тъй като вероятно нормативната рамка и институциите, осигуряващи преразпределението, допринасят за влошения социално-демографски профил на хората с психични разстройства, тоест спомагат за възпроизводство на неравенствата. Още повече, че част от разгледаните разстройства тук са често подценявани и не попадат под вниманието на професионалните психиатри. Без детайлен институционален анализ и оценка на потребителите на психично-здравни услуги няма как да бъде отхвърлена тази хипотеза. Второ, в контекста на представените тук данни, хипотезата за безпокойството на социалния статус изглежда най-лесна за потвърждаване. Логично е обаче да се запитаме дали стресът е най-интензивен при най-ниските социални позиции или по-скоро безпокойството на социалния статус е обвързано със страха от загубата на вече извоювани капитали и позиции, което би направило хипотезата по-адекватна за обяснение на развитието на психични разстройства по-скоро в средната класа, отколкото при най-бедните, най-маргинализираните и най-лишените. Тоест следва да се предпостави, че всяка позиция предполага различна уязвимост. Тъкмо това показва Националното представително проучване на честите психични разстройства, чрез демонстрирането на по-голямата честота на психични разстройства в различни групи от населението. В този вариант на хипотезата е нужно предварително провеждане на качествено проучване, което да открие типове уязвимост и връзката им с психичното здраве. Още повече, следва да се изследва и специфичната уязвимост на психично болните спрямо социалните позиции, които те имат в обществото. Трето, хипотезата за социалния капитал също изглежда потвърдима от представените тук данни. В тях обаче се използва преди всичко дефиницията на Джеймс Коулман – ресурси на мрежата от социални контакти на даден индивид, а не толкова тази на Пиер Бурдийо. Социално-демографският профил на хората с „психични, нервни или емоционални проблеми“ показва, че тъкмо способността за поддържане на социални контакти страда. Вероятно това допълнително усилва социалните неравенства. В цитираните изследвания тъкмо тази връзка не е достатъчно добре разработена, но още по-неясно е какво се случва в тези социални мрежи. Тук следва да се подчертае, че работата с психични разстройства и последствия от болестта е специфична – няма как причинно-следствените връзки да бъдат категорично потвърдени без лонгитудинални проучвания сред хора, страдащи от психични разстройства, тоест работа в посока на позабравената хипотеза за социалната селекция. А без изследвания въз основа на дълбочинни интервюта и фокус групи (т. нар. качествени методи) няма как връзките да се разбират в дълбочина. Тъкмо в тези области се откроява нуждата от нови изследвания по темата.

SUMMARY

A profile of people with severe and frequent mental disorders emerges despite the incomparability of the studies presented. It can be noted that the neo-materialist hypothesis in countries such as Bulgaria should not be rejected lightly, since comparative representative studies do not take into account the specificity of institutional models for mental health care. Rather, it should be revised, as regulatory framework and institutions providing redistribution are likely to contribute to the deteriorated socio-demographic profile of people with mental disorders, that is, to help reproduce inequalities. Moreover, some of the disorders discussed here are often underestimated and they are not covered by professional psychiatrists. Without detailed institutional analysis and evaluation of users of mental health services, this hypothesis cannot be rejected. Second, in the context of the data presented here, the social status anxiety hypothesis seems to be the easiest to confirm. However, it is logical to ask whether stress is most intense at the lowest social positions, or rather the anxiety of social status is related to fear of losing already acquired capital and positions. This would make the hypothesis more capable to explain the more frequent development of mental disorders in the middle class than in the poorest, most marginalized and most deprived. That is, it should be assumed that each position implies a different vulnerability. This is exactly what the National Representative Study on Common Psychiatric Disorders shows, demonstrating the higher incidence of mental disorders in different population groups. In this variant of the hypothesis, a primary qualitative study is needed to highlight the types of vulnerability and their relation to mental health. Moreover, the specific vulnerability of the mentally ill according to the social positions they have in society should also be explored. Thirdly, the social capital hypothesis also seems to be confirmed by the data presented here. They, however, primarily use the definition of James Samuel Coleman - resources of the network of social contacts of an individual, rather than Pierre Bourdieu's definition. The socio-demographic profile of people with 'mental, nervous or emotional problems' shows that precisely the ability to maintain social contacts declines. This is likely to exacerbate social inequalities further. In the cited studies, this link is not understood well, but what is even more unclear is what happens in these social networks. It should be emphasized here that the work with mental disorders and the consequences of the disease is specific - there is no way that causal relationships can be firmly confirmed without longitudinal studies among people suffering from mental disorders, which implies work on the neglected hypothesis of social selection. In addition to this, without research using in-depth interviews and focus groups (the so-called qualitative research methods) there is no way to understand the relationships comprehensively. These are the main areas where new research on the subject is necessary.

КНИГОПИС / REFERENCES

- Muntaner, C., Eaton, W., Chamberlain, C. 2000. Social inequalities in mental health: a review of concepts and underlying assumptions. In: *Health*, vol. 4, No. 1, pp. 89-113
- Eaton, W. 1980. A Formal Theory of Selection for Schizophrenia. In: *American Journal of Sociology*, Vol. 86, No. 1, pp. 149-158
- Dohrenwend, B.P. and Dohrenwend, B.S. 1969. *Social status and psychiatric disorder*. New York: John Wiley & Sons.
- Kohn, M.L., Naoi, A., Schoenbach, C., Schooler, C. and Slomczynski, K.M. 1990. Position in the class structure and psychological functioning in the United States, Japan, and Poland. In: *American Journal of Sociology*, vol. 95, 964–1008.
- Carlson, P. 2004. The European Health Divide: a matter of financial or social capital? *Social science & Medicine*, 59, 1985-1992
- Ванкова, Д., Ушева, Н., Фесчиева, Н. Качество на живот, свързано със здравето в общността. Резултати от проучване сред населението на град Бургас. *Социална медицина*, 2/3, 2012, 26-29
Vankova, D., Usheva, N., Feschieva, N. Researching health-related quality of life at a community level: results from a population survey conducted in Burgas, Bulgaria, *Social Medicine*, 2/3, 2012, 26-29
- Layte, R. 2012. The Association Between Income Inequality and Mental Health: Testing Status Anxiety Social Capital, and Neo-Materialist Explanations. In: *European Sociological Review*, vol. 28, No. 4, pp. 498-511
- Li, C., Shan Jiang and Xiatong Fang. 2017. Effects of multi-dimensional social capital on mental health of children in poverty: An empirical study in Mainland China. *Journal of Health Psychology*, 1-15.
- Pinto-Meza at all. 2013. Social inequalities in mental health: results from the EU contribution to the World Mental Health Surveys Initiative. In: *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, vol. 48, pp.173–181
- Зарков, З., Околийски, М., Динолова, Р., Наков, В., Шумков, Н., Чипова, С. Хинков, Х. 2018. Самооценка на общото телесно и психично здраве на гражданите на Република България. Данни от второто национално представително епидемиологично проучване на чести психични разстройства в България – ЕПИБУЛ 2. *Българско списание за обществено здраве*, том 10, кн. 1, стр. 5-16
Zarkov, Z., Okolijski, M., Dinolova, R., Nakov, V., Shumkov, N., Chipova, S. Hinkov, H. 2018. Self-assessment of the general physical and mental health of the citizens of the Republic of Bulgaria: Data from the Second National Representative Epidemiological Study of Common Mental Disorders in Bulgaria - EPIBUL 2. *Bulgarian Journal of Public Health*, Volume 10, Vol. 1, pp. 5-16
- Околийски, М., Зарков, З., Брошилов, А., Хинков, Х., Наков, В., Динолова, Р., Димитров, Пл., Томов, Т. 2010. Национално представително епидемиологично проучване на честите психични разстройства в България (2003-2007): Годишна (12-месечна) и пожизнена болестност, тежест и коморбидност на честите психични разстройства. *Българско списание за обществено здраве*, том 2, кн. 2, стр. 2-13
Okolijski, M., Zarkov, Z., Broshtilov, A., Hinkov, H., Nakov, V., Dinolova, R., Dimitrov, P., Tomov, T. 2010. National representative epidemiological study of common psychiatric disorders in Bulgaria (2003-2007): twelve-month and lifetime prevalence, severity and co-morbidity. *Bulgarian Journal of Public Health*, Volume 2, Vol 2, pp. 2-13
- Зарков, З., Динолова, Р. 2010. Национално представително епидемиологично проучване на честите психични разстройства в България (2003-2007): Болестност, социалнодемографски корелати, обслужване и сравнителни характеристики с данни от други европейски страни. Доклад от научна конференция „Здравеопазването през 21 век – реалности и перспективи“, 30.09-2.10.2010, гр. Плевен, Том II, стр. 552-555
Zarkov, Z., Dinolova, R. 2010. Nationally representative epidemiological study of common mental disorders in Bulgaria (2003-2007): Morbidity, social demographic correlates, care and comparative characteristics with data from other European countries. Report from the Scientific Conference „Health in the 21st Century - Realities and Prospects“, 30.09-2.10.2010, Pleven, Volume II, pp. 552-555
- Зарков, З. 2015. „Честите психични разстройства и тяхната връзка с постигнатото ниво на образование в българската популация“, дисертационен труд
Zarkov, Z. 2015. „Common mental disorders and their relationship with the achieved level of education in the Bulgarian population“, Dissertation thesis
- Хинков, Хр., Околийски, М., Зарков, З., Наков, Вл., Димитров, Пл., Томов, Т. 2012. Дни, загубени в работоспособност, поради чести психични и соматични разстройства. *Българско списание за обществено здраве*, том 4, кн. 1, стр. 40-52
Hinkov, H., Okolijski, M., Zarkov, Z., Nakov, V., Dimitrov, P., Tomov, T. 2012. Days out of role due to common mental and chronic somatic disorders. *Bulgarian Journal of Public Health*, Volume 4, Vol. 1, pp. 40-52
- Зарков, З., Околийски, М., Брошилов, А., Хинков, Х., Наков, В., Динолова, Р., Димитров, П. 2011. Дванадесетмесечно потребление на психично-здравни услуги в България, *Социална медицина*, бр. 2011г.: 9-14
Zarkov, Z., Okolijski, M., Broshilov, A., Hinkov, H., Nakov, V., Dinolova, R., Dimitrov, P. 2011. Twelve-Month Consumption of Mental Health Services in Bulgaria, *Social Medicine*, No. 2011: 9-14
- Зарков, З., Околийски, М. 2012. Обращаемост към психичноздравни професионалисти в България. Резултати от епидемиологичното проучване ЕПИБУЛ 2003-2007, *Рецептор*, кн. I, стр. 18-24
Zarkov, Z., Okolijski, M. 2012. Usage of mental health professionals in Bulgaria. Results from an epidemiological study EPIBUL 2003-2007, *Receptor*, Vol. And, pp. 18-24
- Василевски, Н., Иванов, Л., Цолов, Г., Димитров, Пл. 2009. Националното изследване на факторите на риска, свързани с начина на живот, сред население на възраст 25-64 г. (2007 г.). *Българско списание за обществено здраве*, том 1, кн. 3(1)
Vassilevsky, N., Ivanov, L., Tsoleva, G., Dimitrov, P. 2009. National behavioral risk factor survey among population aged 25-64, 2007. *Bulgarian Journal of Public Health*, Volume 1, No. 3 (1)
- НСИ, „Заетост на хората с увреждания - Допълнителен модул към наблюдението на работната сила през 2011 година“
National Statistical Institute: “Employment of disabled people” - Ad hoc Module to the Labor Force Survey in 2011’

19. Миланова, В., Матева, Т. В Търсене на отговор на въпроса за характеристиките на популацията шизофрено болни в България. В: Българско списание за психиатрия, 2, 2010, стр. 4-6
 Milanova, V., Mateva, T. In search of the answer to the question about the characteristics of the population of schizophrenic patients in Bulgaria. In: Bulgarian Journal of Psychiatry, 2, 2010, pp. 4-6
20. Арабаджиев, З. Хараламиев, К. Качество на живот при пациентите с шизофрения и биполарно афективно разстройство, с дебют преди 18 годишна възраст, и на техните близки в зависимост от демографските характеристики, бр. 1(1), 2016, стр. 58-67
 Arabadzhiev, Z. Haralamiev, K. Quality of life in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder, debuting before the age of 18, and their relatives depending on demographic characteristics, no. 1 (1), 2016, pp. 58-67
21. Viana, M. et al. 2013. Family burden related to mental and physical disorders in the world: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. In: Revista Brasileira de Psiquiatria, vol. 35, pp. 115-135
22. Георгиева, С. 2006. Характеристика на DALYs в Европа. В: Социална медицина, 2006, 1-2, стр. 39-41
 Georgieva, S. 2006. Characteristics of DALYs in Europe. In: Social Medicine, 2006, 1-2, pp. 39-41
23. Игнатова, Д, Г. Ончев, Обзор. Глобално бреме на психичните заболявания, Българско списание за психиатрия, бр. 3 (3), 2018, стр. 185-187.
 Ignatova, D, G. Onchev, Review. Global Burden of Mental Illness, Bulgarian Journal of Psychiatry, No. 3 (3), 2018, pp. 185-187

Адрес за кореспонденция:

Д-р Вероника Димитрова
 Катедрата по социология
 Софийския университет „Св. Климент Охридски“
 veronika.s.dimitrova@gmail.com

Address for correspondence:

Veronika Dimitrova, assistant professor, PhD
 Sofia University „St. Kliment Ohridski“
 e-mail: veronika.s.dimitrova@gmail.com

ВЪГЛЕХИДРАТИТЕ В ХРАНИТЕ – ПОЛЗИ И ВРЕДИ. ЗДРАВНИ ЕФЕКТИ И ПРЕПОРЪКИ ПРИ ПРИЕМ НА ВЪГЛЕХИДРАТИ

Десислава Гюрова

Национален център по обществено здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Настоящата разработка има за цел да представи съвременна класификация на въглехидратите в храните, наред с ползите и опасностите, свързани с тяхната консумация. Представен е пътят за правилен избор на храни - носители на въглехидрати с ниско гликемично натоварване, като е указана ролята на добавената захар, нишестето и хранителните влакнини. Предимствата и недостатъците при усвояването на въглехидратите са пряко свързани с препоръките за здравословни решения.

Ключови думи: въглехидрати, добавена захар, съотношение захар към фибри

ВЪВЕДЕНИЕ

Данните за различните компоненти в храната, които са свързани с рисковете от възникване на заболявания, са дълбоко проучени. За съжаление често използваните „правителствени препоръки“ игнорират тези данни. Може би най-важната и необоснована препоръка е консумацията на храна с ниско съдържание на мазнини, която се препоръчва универсално от лекари, лекари по първична помощ, кардиолози и други специалисти, като отговор на много заболявания, включително и тези, които са предназначени за предотвратяване или лечение на диабет и сърдечни заболявания (1).

Хората притежават три първични вкусови усещания или „свойства“, които стимулират езика да каже на мозъка „добре, яж“. Тези вкусови усещания са най-доминиращите и това е вкусът от солта, мазнините и захарта. Всяка храна, която съдържа един или повече от тези вкусове, възбужда апетитния център в мозъка. Храната, която се „манипулира“ като „нискомаслена“, по своята същност притежава „слаб вкус“ и следователно не е желана. Решението на хранително-вкусовата промишленост е да добавя един или два от другите първични вкусови стимула (добавена захар и/или сол) към всички произведени храни с ниско съдържание на мазнини.

Всички въглехидрати съдържат естествена захар, която е свързана с фибрите /влакнините/. Трите основни източника на хранителни въглехидрати са плодовете, зеленчуците

CARBOHYDRATES IN FOOD: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES. HEALTH EFFECTS AND RECOMMENDATIONS FOR CARBOHYDRATE INTAKE

Desislava Gyurova

National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

The present study aims to present a modern classification of carbohydrates in food, along with the benefits and dangers associated with their consumption. The way to choose right food with low-glycemic load carbohydrates is presented, indicating the role of added sugar, starch and dietary fiber. The advantages and disadvantages of digesting carbohydrates are directly related to the recommendations for healthy solutions.

Key words: carbohydrates, added sugar, sugar to fiber ratio

INTRODUCTION

Data on various food components associated with the risk of disease have been thoroughly studied. Unfortunately, commonly used „government recommendations“ have ignored this data. Perhaps the most important and unsubstantiated recommendation is the consumption of low-fat foods, which is universally recommended by doctors, primary care physicians, cardiologists and other specialists, in response to many diseases, including those designed to prevent or treat diabetes and heart disease (1).

Humans have three primary taste sensations or „properties“ that stimulate the tongue to say to the brain „well, eat“. These taste sensations are the most dominant and that is the taste of salt, fat and sugar. Any food that contains one or more of these flavors excites the appetite centers of the brain. Foods that are „manipulated“ as „low-fat“ are inherently „weak in taste“ and therefore not desirable. The decision of the food industry is to add one or two of the other primary taste stimuli (added sugar and / or salt) to all low-fat foods produced.

All carbohydrates contain natural sugar, which is linked to fibers. The three main sources of dietary carbohydrates are fruits, vegetables and cereals. Table 1 gives an idea of what natural sugar and fiber can be

и зърнените храни. Таблица 1 дава представа каква естествена захар и фибри могат да се видят върху етикета на храната, ако това е естествен въглехидрат, без добавена захар.

Таблица 1. Съотношение захар към фибри в храната (1)

	Плодове	Зеленчуци	Зърнени храни
Естествена захар	5-12 g	0.5-1 g	0.5-1 g
Фибри	1-3 g	2-4 g	2-4 g
Съотношение захар към фибри	1.5-10 към 1	0.1-0.5 към 1	0.1-0.5 към 1

Защо трябва да се грижим за съотношението „захар към фибри“ (1)? Захарта и влакнините имат контрастираща роля в храната. Простите захари бързо се абсорбират от храносмилателния тракт, рязко повишавайки кръвната захар. Фибрите забавят усвояването на захарите, забавяйки скоростта на покачване на кръвната захар. В състояние, в което тялото се нуждае незабавно от много енергия, бързото покачване на кръвната захар ще се контролира от бързото използване на енергията от клетките.

Въпреки това, когато общият енергиен прием е висок, например при сегашния начин на живот и хранене в САЩ, кръвната захар не е необходима за енергия толкова бързо, колкото се усвоява. Кръвната захар се превръща в мастни триглицериди в черния дроб. След преобразуване, тези триглицериди се пускат в циркулация, за да бъдат доставени в мастната тъкан за съхранение. Производството и съхранението на мазнини е дотолкова свързано с темпото, с което се усвояват захарите, доколкото и с общото им количество в дадена храна. Това е мястото, където влакнините трябва да влязат в действие.

Когато в храната се съдържат достатъчно естествени влакнини, което забавя усвояването на захарите, повишаването на кръвната захар се разпределя през по-дълъг интервал от време, което позволява използването на клетъчната енергия да бъде в крак с приема на енергия. Нетният резултат е, че „малко“ или „нищо“ не трябва да се превръща в мазнини. Две храни с еднакви калории и грамове захар могат да се консумират, но въпреки това те водят до много различни модели на потребление на енергия спрямо производството на мазнини. Бавно абсорбираният въглехидрат се нарича „нисък гликемичен“ товар, докато бързо абсорбираният въглехидрат се нарича „висок гликемичен товар“.

Храната с „нисък гликемичен“ товар може да съдържа същите калории и грама въглехидрати, но в бавно смилана форма. Резултатът е много постепенно повишаване на кръвната захар, много по-ниско производство на инсулин и пълно използване на захарите за енергия, а не за производство на триглицериди. Постепенното усвояване на захарите над 4 часа, поддържащи нивата на енергия, потиска чувството за глад за много по-дълъг интервал.

Най-простият и успешен маркер е съотношението захар към фибри.

seen on the food label if it is a natural carbohydrate with no added sugar.

Table 1. Sugar to fiber ratio in food (1)

	Fruits	Vegetables	Cereals
Natural sugar	5-12 g	0.5-1 g	0.5-1 g
Fiber	1-3 g	2-4 g	2-4 g
Sugar to fiber ratio	1.5-10 to 1	0.1-0.5 to 1	0.1-0.5 to 1

Why should we care about the “sugar to fiber ratio” (1)? Sugar and fiber have a contrasting role in food. Simple sugars are rapidly absorbed by the digestive tract, sharply increasing blood sugar. Fiber slows the absorption of sugars, slowing the rate of increase of blood sugar. In a state where the body needs a lot of energy immediately, the rapid rise in blood sugar will be controlled by the rapid use of energy by the cells.

However, when overall energy intake is high, such as in the current lifestyle and diet in the United States, blood sugar is not required for energy as fast as it is absorbed. Blood sugar is converted to fatty triglycerides in the liver. After conversion, these triglycerides are released into circulation to be delivered to the adipose tissue for storage. Fat production and storage are as much related to the rate at which sugars are absorbed as they are to the total amount in a certain food. This is where the fibers have to come into action.

When the diet contains enough natural fiber that slows down the absorption of sugars, the increase in blood sugar is distributed over a longer period of time, allowing the use of cellular energy to keep up with energy intake. The net result is that „little“ or „nothing“ should not become fat. Two foods with the same calories and grams of sugar can be consumed, yet they lead to many different patterns of energy consumption compared to fat production. Slowly absorbed carbohydrate is called „low-glycemic load“, while fast absorbed carbohydrate is called „high-glycemic load“.

Low-glycemic foods may contain the same calories and grams of carbohydrates, but in a slowly digestible form. The result is a very gradual increase in blood sugar, a much lower production of insulin and a full use of sugars for energy rather than triglyceride production. The gradual absorption of sugars over 4 hours, maintaining energy levels, suppresses the feeling of hunger for a much longer interval.

The simplest and most successful marker is the ratio of sugar to fiber.

The good wholesome food that is food with low-glycemic load has about a 1:1 ratio of sugar to fiber.

Добрата пълноценна храна, храна с ниско гликемично натоварване има около 1:1 съотношение захар към фибри. Сегашната средна стойност за САЩ е около 12:1. Това е резултат както от добавянето на захар към почти всички произведени храни, така и от отстраняването на фибри по време на обработката на храната. Съотношението 1:1 идва от приема на приблизително 50 грама естествени захари на ден и около 45 грама естествени фибри. Средният дневен прием на фибри в САЩ е около 12-15 грама, докато средният прием на захар е 180-220 грама.

Защо да се „рафинират“ влакнините и да се добавят огромни количества захар към почти всяка храна, когато има важни неблагоприятни последици за здравето? Захарта задвижва консумацията, а влакнините засищат, или налице е мисловен сигнал „достатъчно“. Високото съотношение захар към фибри, изкуствено манипулирано в храната, ни кара да консумираме и следователно да купуваме повече храна.

ЗДРАВΟΣЛОВНО ХРАНЕНЕ. РАЗЛИКА МЕЖДУ ОБЩИ ВЪГЛЕХИДРАТИ, ФИБРИ И ЗАХАРИ (2)

Основният източник на гориво в организма идва от въглехидрати (2), които се разграждат до глюкоза. През целия ден тялото внимателно управлява нивата на кръвната захар, така че мозъкът, мускулите и органите да имат достатъчно гориво. Не всички въглехидрати обаче са „равни“. Въглехидрат от добавена захар допринася за увеличаване на теглото и хронични заболявания, например висок холестерол. Интересно е да знаем как различните въглехидрати влияят върху здравето, независимо дали искаме да намалим количеството добавена захар, която консумираме, или да ограничим общия прием на въглехидрати с цел управление на кръвната захар.

Общи въглехидрати. Общото количество въглехидрати в храната се отнася до въглехидратите от всички източници. Естествено съдържащи се въглехидрати се намират главно в растителните храни, като плодове, зеленчуци и бобови растения. Пакетираните храни може да съдържат някои естествени въглехидрати, но често се срещат и въглехидрати от добавена захар. Обичайно е производителите да добавят захар в някои преработени храни, за да подобрят вкуса.

Важна част от правилното тълкуване и прочит на етикетите на храните е да знаем какви въглехидрати получаваме и от кой източник. Общото съдържание на въглехидрати е показано точно над белтъците върху етикетите.

Съдържание на фибри. Фибрите (2) са тази част от растенията, която преминава през тялото неразградена. Този груб „фураж“ поддържа храносмилателната система здрава, подпомага чревната перисталтика и насърчава здравословния холестерол и кръвната захар (3). Поради тази причина хората, управляващи приема на въглехидрати, често изваждат съдържанието на фибри в дадена храна от общото количество въглехидрати - резултатът се нарича **нетни въглехидрати**. Нетни въглехидрати е количеството въглехидрати, което ще повлияе на кръвната захар, което не

The current average one for the US is around 12:1. This is a result of both the addition of sugar to almost all foods produced and the removal of fiber during food processing. The 1:1 ratio comes from taking about 50 grams of natural sugars per day and about 45 grams of natural fiber. The average daily intake of fiber in the US is about 12-15 grams, while the average sugar intake is 180-220 grams.

Why would we “refine” fiber and add huge amounts of sugar to almost any food when it has important adverse health effects? Sugar drives the consumption, and fiber saturates, or there is an „enough“ thought signal. The high ratio of sugar to fiber, artificially manipulated in food, causes us to consume and therefore buy more food.

HEALTHY EATING: THE DIFFERENCE BETWEEN COMMON CARBOHYDRATES, FIBERS AND SUGARS (2)

The main source of fuel in the body comes from carbohydrates (2) that break down to glucose. Throughout the day, the body carefully controls blood sugar levels so that the brain, muscles and organs have sufficient fuel. However, not all carbohydrates are „equal“. Sugar added carbohydrate contributes to weight gain and chronic conditions, such as high cholesterol. It is interesting to know how different carbohydrates affect health, whether we want to reduce the amount of added sugar we consume or to limit total carbohydrate intake to manage blood sugar.

Total carbohydrates. The total amount of carbohydrates in the food refers to carbohydrates from all sources. Naturally contained carbohydrates are found mainly in plant foods such as fruits, vegetables and legumes. Packaged foods may contain some natural carbohydrates, but carbohydrates from added sugar are also common. It is common for manufacturers to add sugar to some processed foods to improve their taste.

An important part of the correct interpretation and reading of food labels is to know what carbohydrates are, which we get and from what source. The total carbohydrate content is shown just above the proteins on the labels.

Fiber content. Fiber (2) is that part of the plant that passes through the body undegraded. This coarse „feed“ keeps the digestive system healthy, promotes intestinal peristalsis and promotes healthy cholesterol and blood sugar (3). For this reason, people managing carbohydrate intake often subtract the fiber content of a food from the total amount of carbohydrates - the result is called **net carbohydrates**. Net carbohydrates is the amount of carbohydrates that will affect blood sugar, which does not include fiber. For example, if a meal contains 20 grams of total carbohydrates and 5 grams of fiber, the net amount of carbohydrates is 15 grams,

включва фибрите. Например, ако една храна съдържа 20 грама общи въглехидрати и 5 грама фибри, нетното количество въглехидрати е 15 грама, защото $20 - 5 = 15$. 15-те грама представляват количеството въглехидрати, които ще повлияят на кръвната ви глюкоза.

Захари в храните (2)

Захарите са най-простата форма въглехидрати. Всички хранителни захари не са „лоши“ по своята същност, но добавените захари са „лоши“. Добавените захари са лесни за разграждане в тялото и имат почти скоростно влияние върху повишаването на нивата на кръвната захар. Те причиняват рязко покачване, последвано от рязко намаляване на количеството глюкоза в кръвта, което води до нестабилна енергия през целия ден. Промените в етикета на хранителните факти в САЩ показват количеството на добавената захар, като става ясно колко е количеството им в определена храна. Новата система за етикетироване е проектирана за улеснение на правилния избор (4, 5).

ИЗБОР НА ХРАНИТЕЛНИ ВЪГЛЕХИДРАТИ. ПРЕПОРЪКИ ЗА ЗДРАВΟΣЛОВНИ РЕШЕНИЯ

Получаването на въглехидрати от пълнозърнести храни се явява разумно решение. Пълнозърнестите храни съдържат въглехидрати в здравословна смес от други хранителни вещества - като протеин и фибри, които подпомагат бързото разграждане на въглехидрати. Плодовете и зеленчуците, например съдържат фибри, които спомагат да се чувствате пълноценни и поддържат стабилно ниво на кръвната захар. Бобовите растения съдържат протеини и фибри, така че се получава двойно повече полза.

В преработените храни често липсват фибри и протеини, а са налични повече захари, които се разграждат бързо, причинявайки нестабилна глюкоза в кръвта през целия ден. Следва да се придържаме към непреработени или минимално обработени въглехидрати, като тези, които се намират в зеленчуците и плодовете.

- **Как да наблюдаваме своите въглехидрати?** (6)

Намаляване консумацията на захари. Може би най-лесният начин да се намали общият прием на въглехидрати (7) е да се намали количеството захари и сладкиши, които се употребяват всеки ден, което включва: бонбони, десерти, мед, високофруктозен царевичен сироп, меласа, сиропи, желета, конфитюри, обикновена сода, сладък чай, други захарни напитки и плодови сокове.

Ограничаване на нишестетата. Нишестетата съдържат значително количество въглехидрати и се съдържат в хлябове, зърнени закуски, овесени ядки, ориз, тестени изделия, крекери, плодове, грах, царевича, бобови растения. Въпреки че повечето от тези храни, съдържащи въглехидрати, трябва да бъдат включени в политиките за здравословно хранене, консумацията на твърде много храни от тази група може да доведе до превишаване на ежедневната доза въглехидрати. Американската асоциация по диа-

because $20 - 5 = 15$. 15 grams represents the amount of carbohydrates that will affect your blood glucose.

Sugars in food (2)

Sugars are the simplest form of carbohydrates. All sugars are not „bad“ in nature, but added sugars are „bad“. The sugars added are easy to break down in the body and have an almost rapid effect on raising blood sugar levels. They cause a sharp rise, followed by a sharp decrease in the amount of glucose in the blood, which causes unstable energy throughout the day. Changes to the nutrition label in the United States show the amount of sugar added, making it clear how much is in a particular food. The new labeling system is designed to facilitate proper selection (4, 5).

CHOOSING FOOD CARBOHYDRATES. RECOMMENDATIONS FOR HEALTHY SOLUTIONS

Obtaining carbohydrates from whole grains is a reasonable solution. Whole grains contain carbohydrates in a healthy mixture of other nutrients - such as protein and fiber - that help carbohydrate breakdown quickly. Fruits and vegetables, for example, contain fiber that helps you feel complete and maintain a stable blood sugar level. Legumes contain proteins and fiber, so you get twice the benefit.

Processed foods often lack fiber and protein, and more sugars are available that break down quickly, causing unstable blood glucose throughout the day. We should stick to unprocessed or minimally processed carbohydrates, such as those found in vegetables and fruits.

- **How to monitor our carbohydrates?** (6)

Reducing sugar consumption. Perhaps the easiest way to reduce total carbohydrate intake (7) is to reduce the amount of sugars and sweets consumed daily, which includes: sweets, desserts, honey, high-fructose corn syrup, molasses, syrups, jellies, jams, plain soda, sweet tea, other sugary drinks and fruit juices.

Restriction of starches. Starches contain a significant amount of carbohydrates and are found in breads, cereals, oatmeal, rice, pasta, crackers, fruits, peas, corn, legumes, milk and yogurt. Although most of these foods containing carbohydrates need to be included in healthy eating policies, consuming too many foods in this group can lead to an excess of your daily carbohydrate intake. The American Diabetes Association encourages people with diabetes to consume no more than 45 to 60 grams of carbohydrates per meal, depending on what their doctor

бет насърчава хората с диабет да консумират не повече от 45 до 60 грама въглехидрати на хранене, в зависимост от това какво е одобрил техният лекар.

Увеличете протеина и мазнините. Важно е да се получават калории от други източници, като високопротеинови храни и здравословни мазнини. Избира се постно месо, пилешко месо, риба, морски дарове, яйчен белтък, извара с ниско съдържание на мазнини, нискокалорични сирена, безмесни соеви продукти, ядки, семена, рибни масла и растителни масла.

Човешкото тяло ежедневно се нуждае от въглехидрати, за да функционира правилно. Mayo Clinic препоръчва консумация от 50 до 150 грама въглехидрати на ден (8). Институтът по медицина в САЩ обаче насърчава всички възрастни да консумират поне 130 грама въглехидрати всеки ден. Препоръките за здравословно хранене за американците от 2010 г. (9) насърчават децата и възрастните да консумират между 45 и 65 процента от дневните си калории от въглехидрати, което е еквивалентно на 225 до 325 грама въглехидрати на ден при храна с 2000 калории.

Изберете въглехидрати с високо съдържание на фибри (7, 9). Фибрите са вид въглехидрати, които осигуряват полезни за сърцето ползи и помощни средства при управление на теглото. Според Министерството на земеделието на САЩ, повечето американци консумират средно 15 грама фибри на ден, но адекватните нива на прием за възрастни мъже и жени са съответно 38 грама и 25 грама фибри на ден. Здравословните храни с високо съдържание на фибри включват пълнозърнести храни, овесени ядки, макаронени изделия от пълнозърнеста пшеница, кафяв ориз, бобови растения, пресни плодове, пресни зеленчуци, ядки и семена.

- **Какъв тип въглехидрат следва да консумираме?** (10)

Храните с високо съдържание на въглехидрати включват пълнозърнести храни, рафинирани зърнени храни, захари, захарни напитки, сладкиши, бонбони, плодове, сокове, нишестени зеленчуци като царевича и грах, бобови култури, мляко. Други храни, съдържащи въглехидрати, но в по-малки количества, включват ненишестени зеленчуци, ядки, семена, фъстъчено масло, соево мляко, тофу и извара. Здравословните храни, съдържащи въглехидрати, са тези с високо съдържание на фибри, витамини и минерали.

Пълнозърнести храни. Пълнозърнестите храни съдържат повече фибри, протеини, витамини и минерали от рафинираните зърна и рафинираните захари. Министерството на земеделието на САЩ препоръчва поне половината от зърнените храни, които консумирате, да са пълнозърнести. Примери за пълнозърнести храни включват овесени трици, овесени ядки, пълнозърнести зърнени храни, пълнозърнест хляб, кафяв ориз, пълнозърнести макаронени изделия, пълнозърнест кускус, ечемик, киноа, булгур и пшенични трици.

Плодове и зеленчуци. Плодовете и зеленчуците са здравословни носители на въглехидрати, защото са с ниско съдържание на калории, с високо съдържание на фибри и

has approved.

Increase proteins and fats. It is important to obtain calories from other sources, such as high protein foods and healthy fats. Meat is selected from lean meats, chicken, fish, seafood, egg whites, low fat cottage cheese, low calorie cheeses, non-soy products, nuts, seeds, fish oils and vegetable oils.

Do not deprive yourself of The human body needs carbohydrates daily to function properly. Mayo Clinic reports that low carb foods typically require 50 to 150 grams of carbohydrate per day (8). However, the US Institute of Medicine encourages all adults to consume at least 130 grams of carbohydrates each day. Healthy Eating Recommendations for Americans from 2010 (9) encourage children and adults to consume between 45 and 65 percent of their daily calories from carbohydrates, equivalent to 225 to 325 grams of carbohydrates per day for 2000 calories.

Select high-fiber carbohydrates (7, 9). Fiber is a type of carbohydrate that provides heart-healthy benefits and aids in weight management. According to the U.S. Department of Agriculture, most Americans consume an average of 15 grams of fiber per day, but adequate intake levels for adult men and women are 38 grams and 25 grams of fiber, respectively. Healthy foods high in fiber include whole grains, oatmeal, whole wheat pasta, brown rice, legumes, fresh fruits, fresh vegetables, nuts and seeds.

- **What type of carbohydrate should we consume?** (10)

Foods high in carbohydrates include whole grains, refined cereals, sugars, sugary drinks, sweets, candies, fruits, juices, starchy vegetables such as corn and peas, legumes, milk, yogurt, soy yoghurt and kefir. Other foods containing carbohydrates, but in smaller quantities, include starch-free vegetables, nuts, seeds, peanut butter, soy milk, tofu and cottage cheese. Healthy foods containing carbohydrates are those high in fiber, vitamins and minerals.

Whole grains. Whole grains contain more fiber, protein, vitamins and minerals than refined grains and refined sugars. The US Department of Agriculture recommends that at least half of the cereals you eat be whole grains. Examples of whole grains include oat bran, oatmeal, whole grains, whole grain bread, brown rice, whole grain pasta, whole grains of couscous, barley, quinoa, bulgur and wheat bran.

Fruits and vegetables. Fruits and vegetables are healthy carbohydrate carriers because they are low in calories, high in fiber and contain a variety of vitamins and minerals. Fresh fruits and vegetables with skin or envelopment increase fiber intake. The US Department

съдържат разнообразни витамини и минерали. Пресните плодове и зеленчуци с кожа или ципа увеличават приема на фибри. Министерството на земеделието на САЩ (9) препоръчва да се консумират 2 чаши плодове и 2,5 чаши зеленчуци всеки ден, ако се спазва диета с 2000 калории.

Бобови растения. Бобовите растения са добър източник на здравословни въглехидрати, защото са с високо съдържание на разтворими фибри и протеини. Според американското министерство на здравеопазването (11), консумацията на 10 до 25 грама разтворими фибри всеки ден може да спомогне за намаляване високите нива на холестерол в кръвта. Примерите за бобови култури включват черен боб, шарен боб, боб Лима, нахут и леща, които могат да съдържат до 8 грама фибри в 1/2 чаша.

Нискомаслени млечни продукти. Млечните продукти с ниско съдържание на мазнини се считат за здравословни въглехидрати, тъй като са с високо съдържание на протеини и калций и съдържат по-малко калории от млечните продукти с пълно съдържание на мазнини. Статия, публикувана от Университета в Торонто през 2011 г., съобщава, че консумацията на млечни продукти и млечни протеини може да повиши ситостта, да регулира хранителния прием и спомогне за поддържането на здравословно телесно тегло (12).

- **Какви са опасностите от консумацията на прекомерни количества въглехидрати?** (13)

Покачване на телесното тегло. Въглехидратите са концентриран източник на калории, при 4 калории на грам. А големите порции от тежки въглехидратни ястия като ориз, макаронени изделия и хляб могат да съдържат стотици или в някои случаи над хиляда калории. Ако обикновено преяждате с въглехидрати, излишните калории могат да доведат до наддаване на теглото. Това важи особено за захарите и рафинираните въглехидрати, като бялото брашно, тъй като те не са склонни да повишават ситостта, въпреки голямото им количество калории.

Диабет тип 2. Консумацията на твърде много въглехидрати, особено тези с високо гликемично натоварване (14), може да увеличи риска от някои нарушения, включително и диабет тип 2. Диабет тип 2 се развива, когато тялото спре да образува инсулин или стане нечувствително към него. Според Linus Pauling Institute, консумацията на твърде много въглехидрати, които причиняват бързо повишаване на кръвната глюкоза, поставя високо „търсене“ на панкреаса за инсулин и значително увеличава вероятността от развитие на диабет тип 2.

Сърдечносъдови заболявания (15). Храна, съдържаща твърде много въглехидрати, може да повиши нивото на триглицеридите в кръвта, вид нездравословна мазнина, която се движи в кръвта. Те също така може да понижат нивата на липопротеините с висока плътност в кръвта, често наричани добър холестерол, според Linus Pauling Institute. Високите нива на триглицериди заедно със сравнително ниските нива на липопротеин с висока плътност могат значително да повишат риска от сърдечни заболявания (15), особено ако приемът на въглехидрати идва от добавени захари, като тези в сладкишите.

of Agriculture (9) recommends consuming 2 cups of fruit and 2.5 cups of vegetables each day if a 2000 calorie diet is followed.

Leguminous plants. Legumes are a good source of healthy carbohydrates because they are high in soluble fiber and protein. According to the US Department of Health (11), consuming 10 to 25 grams of soluble fiber each day can help reduce high blood cholesterol levels. Examples of legumes include black beans, multicolored beans, Lima beans, chickpeas and lentils, which can contain up to 8 grams of fiber in a 1/2 cup.

Low-fat dairy products. Low-fat dairy products are considered healthy carbohydrates as they are high in protein and calcium and contain fewer calories than full-fat dairy products. An article published by the University of Toronto in 2011 reports that the consumption of dairy products and milk proteins can increase satiety, regulate nutrition and help maintain a healthy body weight (12).

- **What are disadvantages of consuming excessive amounts of carbohydrates?** (13)

Weight gain. Carbohydrates are a concentrated source of calories at 4 calories per gram. Moreover, large portions of heavy carbohydrate meals such as rice, pasta and bread can contain hundreds or in some cases over a thousand calories. If you usually overeat with carbohydrates, excess calories can lead to weight gain. This is especially true of sugars and refined carbohydrates, such as white flour, as they are not prone to increase satiety despite their high calorie content.

Type 2 diabetes Consumption of too many carbohydrates, especially those with high-glycemic load (14), may increase the risk of some disorders, including type 2 diabetes. Type 2 diabetes develops when the body stops insulin forming or becomes insensitive to him. According to the Linus Pauling Institute, consuming too many carbohydrates that cause a fast rise in blood glucose puts a high „demand“ on the pancreas for insulin and significantly increases the likelihood of developing type 2 diabetes.

Cardiovascular diseases (15). Foods that contain too many carbohydrates can increase the level of triglycerides in the blood, a type of unhealthy fat that moves in the blood. They can also lower high-density lipoprotein levels in the blood, often called good cholesterol, according to the Linus Pauling Institute. High levels of triglycerides, along with relatively low levels of high-density lipoprotein, can significantly increase the risk of heart disease (15), especially if carbohydrate intake comes from added sugars, such as in sweets and soda.

Make a choice. Limiting total carbohydrate intake and

Направете избор. Ограничаване на общата консумация на въглехидрати и избор най-вече на въглехидрати с ниско гликемично натоварване. Те включват плодове с високо съдържание на фибри като ябълки, круши, цитрусови и горски плодове и зеленчуци, с изключение на картофите, които имат високо гликемично натоварване. Изберете трици, зърнени храни или пълнозърнести хлябове, макаронени изделия и печива, ечемик и булгур. Фасулът и бобовите растения също са добър избор с нисък гликемичен товар. Избягвайте храни с високо гликемично натоварване (16, 17). Те включват храни, приготвени от рафинирано брашно, и такива, съдържащи добавена захар, като бонбони, подсладени газирани напитки, сокове и подсладени десерти.

• **Какво се случва, ако не се консумират достатъчно въглехидрати?** (18)

Въглехидратите са източник на енергия на тялото. Важно е да се отговори на ежедневните нужди на организма от въглехидрати, за да се предотвратят неприятните странични ефекти. Диетите с ниско съдържание на въглехидрати, в комбинация с увеличен прием на протеини, често пъти са подходящи и ефективни за отслабване. Въпреки това, направено проучване през 2012 г., съобщава, че вископротеиновият компонент на тези диети за отслабване, а не компонентът с ниско съдържание на въглехидрати, е причината за успеха в отслабването.

Кетоза. Кетозата е състояние, което възниква, когато тялото изчерпва въглехидратите като гориво и разгражда съхраняваните телесни мазнини като енергия. По време на този процес в организма се натрупват кетони, които могат да причинят главоболие, гадене, затруднено фокусиране, психическа умора.

Умора. Чувството за умора от недостатъчен прием на въглехидрати означава, че вероятно ще има по-малко енергия за физическа активност. Диетите с ниско съдържание на въглехидрати могат сериозно да потискат показателите при атлети, тъй като въглехидратите са изключително важен източник на енергия по време на тренировка.

Запек. Фибрите са вид въглехидрати, които подпомагат стомашно-чревното здраве и спомагат за предотвратяването на запек. Усвояването на твърде малко количество въглехидрати означава, че вероятно не се отговаря на ежедневните потребности на организма за хранителни влакнини, което увеличава риска от запек. Препоръките за здравословно хранене за американците от 2010 г. предлагат мъжете да консумират поне 38 грама, а жените поне 25 грама фибри дневно (9).

ПРЕДИМСТВА И НЕДОСТАТЪЦИ НА ВЪГЛЕХИДРАТИТЕ (19):

Докато изборът на здравословни въглехидрати може да намали риска от хронични заболявания, някои видове въглехидрати могат да причинят здравословни проблеми.

• **Предимства на хранителните влакнини** (19). Фибрите са вид въглехидрати, които могат да спомогнат

choosing especially low-glycemic load carbohydrates. These include fruits high in fiber such as apples, pears, citrus fruits, and berries and vegetables, except for potatoes that have a high-glycemic load. Choose bran, cereals or whole grains, pasta and pastries and cooked grains such as rice, barley and bulgur. Beans and legumes are also good choices with low-glycemic load. Avoid foods with high-glycemic load (16, 17). These include foods made from refined flour and those containing added sugar, such as candy, sugary drinks, juices and sweetened desserts.

• **What happens if you do not consume enough carbohydrates?** (18)

Carbohydrates are a source of energy for the body. It is important to respond to the daily carbohydrate needs of the body in order to prevent unpleasant side effects. Low-carbohydrate diets, combined with increased protein intake, are often appropriate and effective for weight loss. However, a 2012 study reported that the high protein component of these weight loss diets, rather than the low carbohydrate component, is the reason for the success of weight loss.

Ketosis. Ketosis is a condition that occurs when the body depletes carbohydrates as fuel and breaks down stored body fat as energy. During this process, ketones are accumulated in the body which can cause headaches, nausea, difficulty in focusing, and mental fatigue.

Fatigue. Feeling tired of carbohydrate intake means that you will probably have less energy for physical activity. Low carb diets can severely inhibit performance in athletes, as carbohydrates are an extremely important source of energy during exercise.

Constipation. Fiber is a type of carbohydrate that promotes gastrointestinal health and helps prevent constipation. Digesting too little carbohydrate means that it probably does not meet the body's daily dietary fiber requirements, which increases the risk of constipation. 2010 Healthy Eating Recommendations for Americans suggest that men consume at least 38 grams and women at least 25 grams of fiber daily (9).

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF CARBOHYDRATES (19):

While choosing healthy carbohydrates can reduce the risk of chronic illness, some types of carbohydrates can cause health problems.

• **Advantages of dietary fiber** (19). Fiber is a type of carbohydrate that can help reduce the risk of

за намаляване на риска от сърдечни заболявания, затлъстяване, стомашно-чревни заболявания и диабет, както и да засилят загубата на тегло. Според преглед, публикуван през 2009 г., целта е да се изяждат 14 грама фибри за всеки 1000 калории. Храните, богати на фибри, включват ядки, семена, плодове, зеленчуци, бобови растения и пълнозърнести храни.

- **Предимства на лактозата.** Млечните продукти, като нискомаслено мляко и кисело мляко, съдържат захар (лактоза). Според американския съвет за износ на млечни продукти, лактозата е с ниско съдържание на гликемичен индекс, което означава, че е необходимо да се усвои по-дълго време и да засища за по-дълъг период от време. Тя предполага продължително енергийно снабдяване, увеличаване усвояването на минерали в тялото и стимулиране на растежа на полезни чревни бактерии. Млечните храни, които съдържат лактоза, като мляко и кисело мляко, също са богати на протеини и калций.

- ▶ **Недостатъци на добавената захар.** Храни, които съдържат много добавена захар, друг вид въглехидрат, често осигуряват малко полезни хранителни вещества. Добавените захари се намират в газирани напитки, други подсладени със захар напитки, печива, сладкиши, бонбони и други десерти. Добавените захари, като захарозата, са прости захари, които се усвояват по-бързо от сложните въглехидрати с високо съдържание на фибри. Следователно те са по-малко засищащи от сложните въглехидрати. Проучване през 2007 г., съобщава, че увеличеният прием на подсладени със захар напитки е свързан с увеличаване на теглото. Консумацията на твърде много добавена захар също може да допринесе за развитието на кариеси.

- ▶ **Недостатъци на рафинираните зърна (19).** Рафинираните зърна, съставки на белия хляб, белият ориз и друга преработена храна, обикновено съдържат по-малко хранителни вещества: като витамини, минерали, протеини и фибри в сравнение с пълнозърнестите храни. Изследване, публикувано през 2010 г., установява, че увеличеният прием на рафинирани зърна е свързан с повече висцерални телесни мазнини. Авторите на рецензия, публикувана в издание от 2012 г. на „Рецензии за хранене“, предполагат ограничаване на рафинираните зърна до не повече от половината от общия прием на зърнени храни, за да се осигури адекватна консумация на пълнозърнести храни.

ВЪГЛЕХИДРАТИ: ЗАХАР, НИШЕСТЕ И ФИБРИ

Колко фибри са достатъчни?

Хранителният референтен прием (ХРП) за общ прием на фибри за възрастни в САЩ е 14 грама на 1000 калории (20).

За ЕС, Експертният панел за диетични продукти, хранене и алергии (ХДА) към EFSA в своя доклад отбелязва, че при възрастни има данни за полза за здравето, свързана с консумацията на храни, съдържащи фибри, при прием,

heart disease, obesity, gastrointestinal diseases and diabetes, as well as increase weight loss. According to a review published in 2009, the goal is to eat 14 grams of fiber for every 1,000 calories. Fiber-rich foods include nuts, seeds, fruits, vegetables, legumes, and whole grains.

- **The benefits of lactose.** Dairy products such as low-fat milk and yogurt contain sugar (lactose). According to the US Dairy Export Council, lactose is low in glycemic index, which means it needs to be digested for a longer time and saturated for a longer period of time. It involves a prolonged energy supply, increasing the absorption of minerals in the body and stimulating the growth of beneficial gut bacteria. Dairy foods that contain lactose, such as milk and yogurt, are also rich in protein and calcium.

▶ **Disadvantages of added sugar**

Foods that contain a lot of added sugar, another type of carbohydrate, often provide few useful nutrients. The added sugars are found in carbonated beverages, other sugary drinks, cookies, sweets, candies and other desserts. Added sugars, such as sucrose, are simple sugars that are digested and digested more quickly than complex high-fiber carbohydrates. Therefore, they are less saturated than complex carbohydrates. A study conducted in 2007 reported that an increase in sugar-sweetened beverages was associated with weight gain. Consumption of too much added sugar can also contribute to the development of caries.

▶ **Disadvantages of refined grains (19)**

Refined grains, ingredients of white bread, white rice, and other processed foods typically contain less nutrients: such as vitamins, minerals, proteins, and fiber compared to whole grains. A study published in 2010 found that increased intake of refined grains was associated with more visceral body fat. The authors of the review, published in the 2012 issue of Nutrition Reviews, suggest limiting refined grains to no more than half of the total cereal intake to ensure adequate consumption of whole grains.

CARBOHYDRATES: SUGAR, STARCH AND FIBERS

How Many Fibers Are Enough?

Dietary reference intake (DRI) for total fiber intake in the United States is 14 grams per 1,000 calories (20).

For the EU, EFSA's Expert Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) has noted in its report that there is evidence of health benefits in adults, which are associated with the consumption of fiber-containing

по-голям от 25 g на ден, напр. намален риск от коронарна болест на сърцето и диабет тип 2; и подобрена поддръжка на теглото (21).

Един прост начин да постигнете целта си по отношение на хранителните влакнини е да консумирате три или повече порции пълнозърнести храни; и пет или повече порции плодове и зеленчуци дневно. Ако предпочитате по-нисковъгледехидратна диета, тогава се съсредоточете върху получаването на фибри от зеленчуци без нишесте (например артишок, брюкселско зеле, броколи), семена (например chia, слънчогледови семки) и ядки (например бадеми, шам-фъстъци).

Актуални препоръки по отношение на приема на захари

Американската сърдечна асоциация препоръчва лимит на добавените захари, както следва (20):

- 100 калории за жени (25 грама или 6 чаени лъжички);
- 150 калории за мъже (38 грама или 9 чаени лъжички).

За ЕС, Експертният панел за диетични продукти, хранене и алергии (ХДА) към EFSA отбелязва, че редица контролни органи в държавите-членки са установили горни граници за среден прием на населението или индивидуален прием на добавени захари <10 E%*, но други - не. Обикновено такива препоръки отразяват преценката на това: какво ниво на прием на захар е практически постижимо в контекста на хранително адекватна диета, основана на известни модели на прием на храни и хранителни вещества в конкретни популации. Отбелязва се също, че средният прием на (добавени) захари в някои държави-членки на ЕС надвишава 10 E%, особено при деца (21).

* E% - процент от енергийния прием

Добавена срещу естествена захар?

Посочените по-горе цифри конкретно се отнасят за добавените захари: трапезна захар, мед, естествени сиропи (напр. Агава, клен, меласа и др.), търговски сиропи (напр. царевичен сироп с високо съдържание на фруктоза и др.) и концентрирани плодови захари, добавени към храни за подслаждане или консервиране. Природните захари в млякото, пресните плодове, неподсладените сушени или замразени плодове, както и 100% плодов сок не се считат за добавени захари. Изкуствените подсладителите и захарните алкохоли също не се считат за добавени захари.

Грамовете захар, изброени на панела „Хранителни факти“ в САЩ, включват както естествени, така и добавени захари, за разлика от този за страните в ЕС, където фигурират единствено – захари (22).

Скрити източници на добавени захари в „Здравословни храни“

Лесно е да се идентифицират обикновените газирани поп- и енергийни напитки като примери за нула калории, но какво да кажем за сладките храни и напитките, които също имат хранителни вещества? Изберете марки, които

foods in excess of 25 g in adults per day, e.g. reduced risk of coronary heart disease and type 2 diabetes; and improved weight maintenance (21).

One simple way to reach your dietary fiber goal is to consume three or more servings of whole grains; and five or more servings of fruits and vegetables a day. If you prefer a lower carbohydrate diet, then focus on getting fiber from non-starchy vegetables (eg artichoke, Brussels sprouts, broccoli), seeds (eg chia, sunflower seeds) and nuts (eg almonds, pistachios).

Current recommendations on sugar intake

The American Heart Association recommends a limit on added sugars as follows (20):

- 100 calories for women (25 grams or 6 teaspoons);
- 150 calories for men (38 grams or 9 teaspoons).

For the EU, EFSA's Expert Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) has noted that a number of controlling bodies in Member States have set upper limits for average intake or individual intake of added sugars <10 E% *, but others do not make it. Typically, such recommendations reflect the judgment of what level of sugar intake is practically achievable in the context of a nutritionally adequate diet based on known patterns of food intake and nutrients in specific populations. It is also noted that the average intake of (added) sugars in some EU Member States exceeds 10 E%, especially in children (21).

* E% - percentage of energy intake

Added against natural sugar?

The above figures relate specifically to added sugars: table sugar, honey, natural syrups (eg agave, maple, molasses, etc.), commercial syrups (eg high fructose corn syrup, etc.) and concentrated fruit sugars added to foods for sweetening or preservation. Natural sugars in milk, fresh fruits, unsweetened dried or frozen fruits, and 100% fruit juice are not considered added sugars. Artificial sweeteners and sugars are also not considered as added sugars.

The grams of sugar listed on the Nutrition Facts Label in the USA include both natural and added sugars, unlike in the EU countries where they are solely sugars (22).

Hidden Sources of Added Sugars in Healthy Foods

It is easy to identify ordinary carbonated soft and energy drinks as examples of zero calories, but what about sugary foods and beverages that also have nutrients? Choose brands that have less sugar than their competitors, or select unsweetened versions. Here are some otherwise nutritious foods that have too much added sugar (20):

имат по-малко захар от техните конкуренти или изберете неподсладени версии. Ето някои иначе питателни храни, в които има твърде много добавена захар (20):

- Кисело мляко - редовно подсладено и замразено;
- Ароматизирано/ подсладено мляко - краве мляко или немлечни напитки (например шоколадови, ягодови или ванилия);
- Зърнени закуски - особено мюсли и детски зърнени храни;
- Овесени ядки - предварително подсладени с мигновени аромати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въглехидратите са основният източник на енергия в хранителния прием на човека, което определя ролята им при превенцията и лечението на затлъстяването. Познаването на съдържанието им в храните и прецизното изчисление на кумулираната в тях енергия е задължително условие за правилното изграждане на подходящи диети срещу иницирането, развитието и лечението на редица заболявания.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Dr. Banks. The sugar to fiber dietary ratio, Nov 23rd, 2011, <https://www.thinkingaboutnutrition.com/2011/11/the-sugar-to-fiber-dietary-ratio/>.
2. Renee, J. Healthy Eating. The Difference between Total Carbs, Fiber & Sugars, Updated December 02, 2018, <https://healthyeating.sfgate.com/difference-between-total-carbs-fiber-sugars-3267.html>.
3. Joslin Diabetes Center. How Does Fiber Affect Blood Glucose Levels?, 2019, https://www.joslin.org/info/how_does_fiber_affect_blood_glucose_levels.html.
4. U.S. Department of Agriculture: Dietary Guidelines for Americans 2015-2020, https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf.
5. U.S. Food and Drug Administration: Changes to the Nutrition Facts Label, 2019, <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/changes-nutrition-facts-label#dates>.
6. Coleman, E. How to Watch Your Carbs, 2019, <https://healthyeating.sfgate.com/watch-carbs-1179.html>.
7. American Diabetes Association. Carbohydrate Counting, 1995-2019, <https://www.diabetes.org/nutrition/understanding-carbs>.
8. Mayo Foundation for Medical and Education Research. MayoClinic.com: Low-carb Diet: Can it Help You Lose Weight?, 1998-2019, <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/weight-loss/in-depth/low-carb-diet/art-20045831>.
9. U.S. Department of Agriculture: Dietary Guidelines for Americans 2010, USDA FOOD and Nutrition Service, 2019, <https://www.fns.usda.gov/>.
10. Coleman, E. What Type of Carbohydrates Should We Be Consuming? 2018, <https://healthyeating.sfgate.com/type-carbohydrates-should-consuming-1773.html>.

- Yogurt - regularly sweetened and frozen
- Flavored/sweetened milk - cow's milk or non-dairy drinks (eg chocolate, strawberry or vanilla)
- Breakfast cereals - especially muesli and baby cereals
- Oatmeal – preliminary sweetened with instant flavors

CONCLUSION

Carbohydrates are the main source of energy in human nutrition, which determines their role in the prevention and treatment of obesity. Knowledge of their content in foods and accurate calculation of the energy stored in them is a prerequisite for the proper construction of appropriate diets against the initiation, development and treatment of a number of diseases.

11. U.S. Department of Health and Human Services: Lowering Your Cholesterol with TLC, 2005NIH Publication No. 06-5235, 2005, https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/chole_tlc.pdf.
12. Anderson, G.H. et al. University of Toronto: Milk Proteins in the Regulation of Body Weight, Satiety, Food Intake and Glycemia, Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2011; 67:147-59. doi: 10.1159/000325581. Epub 2011 Feb 16.
13. Marie, J. What Are the Dangers of Excessive Amounts of Carbohydrates? Updated December 07, 2018, <https://healthyeating.sfgate.com/dangers-excessive-amounts-carbohydrates-4345.html>.
14. Linus Pauling Institute. Micronutrient Information Center, Oregon State University. Glycemic Index and Glycemic Load, 2019, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/food-beverages/glycemic-index-glycemic-load>.
15. Science Daily: How High Carbohydrate Foods Can Raise Risk For Heart Problems, Tel Aviv University, June 27, 2009, <https://www.sciencedaily.com/releases/2009/06/090625133215.htm>.
16. MedlinePlus: Carbohydrates, last updated 11 September 2019, <https://medlineplus.gov/ency/article/002469.htm>.
17. Harvard School of Public Health: Carbohydrates and the Glycemic Load, 2019, <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/carbohydrates/>.
18. Coleman, E. et al. What Happens If You Don't Eat Enough Carbohydrates? , Updated December 27, 2018, <https://healthyeating.sfgate.com/happens-dont-eat-enough-carbohydrates-8470.html>.

19. Coleman, E. et al. Advantages & Disadvantages of Carbohydrates, Updated December 14, 2018, <https://healthyeating.sfgate.com/advantages-disadvantages-carbohydrates-8782.html>.
20. Isacks, K. Carbohydrates: Sugar, Starch, and Fiber, last updated 14 may 2018, <https://www.mynetdiary.com/carbs-in-weight-loss.html>.
21. Summary report, European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for nutrients, Approved: 4 December 2017. EFSA Supporting publication, 2017:e15121, www.efsa.europa.eu/publications.
22. II. Съобщения на институциите, органите, службите и агенциите на европейския съюз. Официален вестник на Европейския съюз. Известие на Комисията относно въпроси и отговори относно прилагането на Регламент (ЕС) № 1169/2011 на Европейския парламент и на Съвета за предоставянето на информация за храните и потребителите, (2018/С 196/01). (22)
II. Communications from the institutions, bodies, offices and agencies of the European Union. Official Journal of the European Union. Commission Notice on Questions and Answers on the implementation of Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council on the provision of food and consumer information, (2018 / C 196/01).

Адрес за кореспонденция:

Доц. Десислава Гюрова, дм
Дирекция „АЛД“,
Национален център по общественото здраве и анализи
/НЦОЗА/
бул. „Акад. Иван Гешов“ №15, п.к. 1431,
сл.тел.: 02/8056 258
e-mail: d.guirova@ncpha.government.bg ;
d.k.guurova@gmail.com

Address for correspondence:

Assistant Professor Desislava Gyurova, PhD,
National Center of Public Health and Analyses
15 Acad. Ivan Geshov Blvd
1431 Sofia
Office tel.: 02/8056 258
e-mail: d.guirova@ncpha.government.bg ;
d.k.guurova@gmail.com

НУТРИГЕНЕТИКА - ИНДИВИДУАЛНИЯТ ГЕНЕТИЧЕН ТЕРЕН И КАК ТОЙ ВЗАИМОДЕЙСТВА С НУТРИЕНТНИТЕ СТИМУЛИ

Елена Кузова

Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Въвеждането на молекулярно-генетични биомаркери в науката за храненето и хранителните вещества позволява индивидуална оценка на метаболитните пътища и ензимните системи, свързани с тях. В последното десетилетие постиженията на генетиката на храненето позволяват развитието на хранителната епидемиология и индивидуалния подход както при рискови групи, така и при здрави индивиди с цел превенция. Нутригенетиката и нутригеномиката добиват все по-голяма популярност сред учените и изследователите, разкривайки огромно море от информация за взаимодействието между гените и нутриентните стимули. Въпреки това остава нерешен въпросът за непосредственото приложение на тази информация при изготвяне на персонализиран план за хранене, както и доколко еднозначни могат да бъдат получените данни за даден генетичен профил. Настоящият обзор адресира възможностите за приложение на нутригенетиката чрез няколко добре изучени и значими единични нуклеотидни полиморфизми, свързани с метаболизма на някои нутриенти, телесното тегло и инсулиновата резистентност, и кардиоваскуларния риск. Науката е много внимателна по отношение на това, какви здравни претенции се преписват на генните варианти, тъй като много от взаимодействията между гените остават неразгадани. Тези трудности обаче в никакъв случай не обезсмислят нутригенетичните тестове, а само показват че има нужда от още проучвания в тази област, разработване на софтуери за анализ и интерпретация на резултатите, както и подготовка на специалисти, които прецизно да работят с тази чувствителна генетична информация.

Ключови думи: нутригенетика и нутригеномика, генетични биомаркери, персонализирано хранене, единични нуклеотидни полиморфизми

NUTRIGENETICS - THE INDIVIDUAL GENETIC TERRAIN AND HOW IT INTERACTS WITH NUTRIENT STIMULI

Elena Kuzova

National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

The introduction of molecular-genetic biomarkers in the science of nutrition and nutrients allows an individual assessment of the metabolic pathways and enzymatic systems associated with them. In the last decade the achievements of the genetics of nutrition allow the development of food epidemiology and individual approach towards, both at risk groups and in healthy individuals for prevention purposes. Nutrigenetics and Nutrigenomics are becoming more and more popular among scientists and researchers, revealing a vast sea of information about the interaction between genes and nutrient stimuli. However, the issue of direct application of this information remains unresolved in the preparation of a personalized nutrition plan, as well as the extent to which the data on a given genetic profile can be obtained unambiguously. This overview addresses the possibilities for application of nutrigenetics through several well-studied and significant single nucleotide polymorphisms related to the metabolism of certain nutrients, body weight and insulin resistance and cardiovascular risk. Science is very careful about what health claims are being transcribed to gene variants, since many of the interactions between genes remain unsolved. These difficulties, however, do not in any way invalidate the genetic tests, but only show that there is a need for further research in this area, the development of software for analysis and interpretation of results, as well as the training of specialists who accurately operate with this sensitive genetic information.

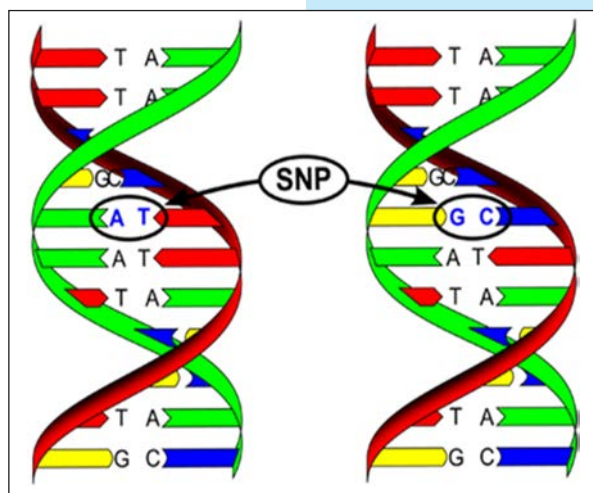
Keywords: nutrigenetics and nutrigenomics, genetic biomarkers, personalized nutrition, single nucleotide polymorphism

Единичен нуклеотиден полиморфизъм или просто нуклеотиден полиморфизъм, често съкратено като SNP (Single Nucleotide Polymorphism) е вариация в един нуклеотид, която може да възникне на определена позиция в генома, като всеки от геномните варианти присъства в някаква значителна степен в рамките на дадена популация (например при повече от 1% от популационната група) (1). Например на определена базова позиция, в човешкия геном при повечето индивиди, може да се намира нуклеотид аденин - А, но при някои индивиди на тази позиция може да се намира нуклеотидът гуанин - G. Така на тази специфична базова позиция се наблюдава SNP, а двете възможни нуклеотидни вариации - А или G се наричат алели за тази базова позиция (Фигура 1). Въпреки че в този пример, както и в повечето SNPs, които са открити досега, има само два различни алели, съществуват и т.нар. триалелни SNPs, при които се наблюдават съвместно три различни базови варианти в рамките на популацията (1).

Фиг.1. Единичен нуклеотиден полиморфизъм А/Т. Замяна на нуклеотида аденин /А/ с гуанин /G/. Така на тази специфична базова позиция се наблюдава SNP, а двете възможни нуклеотидни вариации - А или G се наричат алели за тази базова позиция

A single nucleotide polymorphism or simply a nucleotide polymorphism, often abbreviated as SNP (Single Nucleotide Polymorphism), is a variation in a single nucleotide that can occur at a particular position in the genome, with each of the genomic variants present to some degree within a given population in more than 1% of the population group) (1). For example, at a certain reference position, in the human genome in most individuals, nucleotide adenine (A) may be present, but in some individuals at this position the nucleotide guanine (G) may be located. Both possible nucleotide variations - A or G are called alleles for a specific base position (Figure 1). Although in this example, like most SNPs found so far, there are only two different alleles, there are so-called triallelic SNPs, in which are jointly observed three different baseline variants within the population (1).

Figure 1. Single nucleotide polymorphism A/T. Replacement of the adenine nucleotide (A) with guanine (G). Thus, at this specific reference position, the SNP is observed, and the two possible nucleotide variations - A or G, are called alleles for that reference position.



Ендонуклеотидните полиморфизми (SNPs) са главните компоненти на генетичната вариабилност и съставляват молекулна база на фенотипната вариабилност (1). Съществуват над 10 милиона SNP в човешкия геном, но само малък процент сред тях водят до функционален ефект. Разпределението по честота показва: че някои SNP се намират в 5% до над 50% от човешката популация; около 7 милиона SNPs с ниска степен на алелна честота се откриват в поне 5%; а други 4 милиона SNPs - сред 1 до 5% от популацията; огромен брой редки еднуклеотидни варианти съществуват само в отделни индивиди (2). Повечето хора са хетерозиготни за поне или повече от 50 000 SNPs от техния геном (3,4).

Различия, които се проявяват между хората, при проявата на редица заболявания, е възможно да са обусловени от разлики в SNPs. Широк спектър от човешки заболявания, например сърповидно-клетъчна анемия, β -тала-

Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are the major components of genetic variability and constitute a molecular basis of phenotypic variability (1). There are more than 10 million SNPs in the human genome, but only a small percentage of them lead to a functional effect. Frequency distribution indicates that some SNPs are found in between 5% to over 50% of the human population; around 7 million SNPs with low allele frequency are detected in at least 5%; and another 4 million SNPs among 1 to 5 % of the population. A huge number of rare single-nucleotide variants exist only in solitary individuals (2). Most people are heterozygous for at least or more than 50 000 SNPs of their genome (3)(4).

Differences that occur between people in the manifestation of a number of diseases may be conditioned by differences in SNPs. A wide range of human diseases, for example sickle cell anemia, β -thalassemia and

семия и кистозна фиброза са резултат от SNPs на строго специфични позиции в двойноверижната ДНК молекула (5,6,7). Тежестта на дадено заболяване и начинът, по който тялото ни реагира на лечение, може също да са прояви на генетични вариации. Например има проучвания, които показват, че една базова мутация в ApoE гена се асоциира с повишен риск от развитие на болестта на Алцхаймер (8).

Единичните нуклеотидни полиморфизми все по-често се считат за отговорни за степента на усвояване на важни микронутриенти и така се очертава тяхна потенциална роля в индивидуалния метаболизъм на човека. Тези взаимовръзки между хранене и нутриенти, от една страна, и генетичните варианти на всеки отделен индивид, са обект на науките нутригенетика и нутригеномика.

Нутригенетика и нутригеномика - бързоразвиващи се интердисциплинарни науки

Нутригенетиката и нутригеномиката са сравнително млади науки от областта на нутрициологията, които обаче се развиват бурно и носят впечатляваща информация за взаимодействието между хранене и гени. Нутригеномиката е наука за начина, по който храните повлияват на гените ни и тяхната експресия, а нутригенетиката за това как индивидуалните генетични разлики (SNPs) могат да въздействат върху начина, по който реагираме към нутриентите (и към други естествени съединения или дори токсини), които си набавяме, хранейки се (9). Основната теория на тези науки се основава на предположението, че съществуват индивидуални разлики в отговора към остри или повтарящи се експозиции на даден нутриент или комбинация от нутриенти в даден момент. В хода на човешката история диетата доста е повлиява експресията на някои гени, което е довело до фенотипове, които са в състояние успешно да отговарят на предизвикателствата на околната среда, а това от своя страна позволява по-добра експлоатация на хранителни ресурси. Тези адаптации са били ключови за човека, неговото развитие и растеж (10).

Доста внимание се отделя на нутригеномиката и нутригенетиката в последно време, поради потенциала да се предотвратяват, облекчават и третираат хронични заболявания и определени състояния чрез леки, но силно персонализирани промени в начина на хранене. Всичко това се случва благодарение на бързото напредване на технологиите в областта на молекулярната биология и генетиката, които дават възможност да се изучават не само отделни гени, но и цялата геномна последователност, наред с различни мутации, полиморфизми и дори транскрипти (транскриптомика) и метаболите (метабономика). Всичко това дава възможността за интегриране на биологичната индивидуалност и общовалидните хранителни препоръки, като така се открива сериозен превантивен и терапевтичен потенциал. Нутригенетиката се фокусира върху потенциалните ефекти на единични нуклеотидни полиморфизми, вариабилни повтори, епигенетични маркери и други геномни маркери върху биологичните и поведенческите реакции на индивида към микронутриенти, макронутриенти, хормони и калории. Големият обем информация, който може да се получи в хода на нутриге-

cystic fibrosis are the result of SNPs on strictly specific positions in the double-chain DNA molecule (5)(6)(7). The severity of a given disease and the way our body reacts to treatment may also be manifestations of genetic variation. For example, there have been studies that show that a basic mutation in the ApoE gene is associated with an increased risk of developing Alzheimer's disease (8).

Single nucleotide polymorphisms are increasingly considered responsible for the absorption rate of important micronutrients and thus the potential role in individual metabolism of a person is outlined. These relationships between nutrition and nutrients on the one hand and the genetic variants of each individual are the subject of the sciences Nutrigenetics and Nutrigenomics.

Nutrigenetics and Nutrigenomics-fast developing interdisciplinary sciences

Nutrigenetics and nutritional genomics are relatively young studies from the field of Nutrition science, which, however, develop lively and bring impressive information about the interaction between nutrition and genes. Nutrigenomics is the science of how food affects our genes and their expression, and the nutrigenetics of how individual genetic differences (SNPs) can affect the way we respond to nutrients (and to other natural compounds or even toxins) that we obtain by feeding (9). The basic theory of these sciences is based on the assumption that there are individual differences in the response to acute or recurrent nutrient or a combination of nutrients at any given time. In the course of human history, the diet has quite influenced the expression of some genes, which has led to phenotypes that are able to successfully meet the environmental challenges, and this in turn allows for better exploitation of food resources. These adaptations were keystone to man's development and growth (10).

A lot of attention has been paid to the nutrigenomics and nutrigenetics in recent times due to the potential to prevent, relieve and treat chronic diseases and certain conditions through mild but highly personalized changes in diet. All this happens thanks to the rapid advancement of technologies in the field of molecular biology and genetics, which allow to study not only individual genes, but also the whole genome sequence, along with various mutations, polymorphisms and even transcripts (Transcriptomics) and the metabolites (Metabolomics). All this gives the opportunity to integrate biological individuality and general nutritional recommendations, thus revealing a serious preventive and therapeutic potential. Nutrigenetics focuses on the potential effects of single nucleotide polymorphisms, copy number variations, epigenetic markers and other genomic markers on the biological and behavioral responses of the individual to micronutrients, macronutrients, hormones and calories. The large amount of information that can be obtained in the course of the nutrigenetic study and the ability to handle this information is one of

нетичното изследване и способността да се борави с тази информация, е едно от сериозните предизвикателства, с които се сблъскват изследователите в тази област и представлява спънка към успешното интегриране и приложение на това огромно знание. Усилията на учени, генетици, биоинформатици, молекулярни биолози и нутриционисти, са насочени към овладяване на този огромен поток от информация и превръщането му в достъпен инструмент за персонализирано хранене.

Нутригеномиката и нутригенетиката се стремят към превенция и персонална медицина и хранене, базирани на разбирането за нуждите ни от нутриенти, хранителния и здравния ни статус и генотипа ни. Знанията, придобити чрез наблюдение на взаимодействието между гените и начина на хранене при различните народности, могат да предоставят информация, необходима за справяне с по-глобални проблеми като недохранване и множество социално значими заболявания. Изграждането на „Нутрициологична фенотипна база данни“ и поддържането ѝ от Международната организация по нутригеномика ще позволи персонализиран подход въз основа на индивидуалния генотип (3).

Нутригенетиката и нутригеномиката - поглед в миналото

Нутригенетиката изследва наследствени разлики в метаболизма на хранителни вещества и насочва как да се използва тази индивидуална генетична информация за по-добри хранителни избори. Развитието на науката и практиката на нутригенетиката е започнало още в началото на ХХ век. Тогава нарастващият брой на успешните нутригенетични интервенции оставя малко съмнение, че коригирането на персоналните хранителни навици спрямо наследената предразположеност могат значително да подобрят здравния статус на много хора (1).

Науката за нутригенетиката и нутригеномиката може да бъде проследена назад във времето до 1908 г. и първите описания на Archibald Garrod на вродени грешки на метаболизма - състояния, които са били дефинирани тогава като генетични нарушения на хранителния метаболизъм (1). Новите натрупани биохимични знания бавно довеждат до успешната практика на лечение на някои от тези метаболитни заболявания чрез подходящи хранителни интервенции. Например откритието на Asbjørn Følling през 1934 г., който показва, че дефектен метаболизъм на аминокиселината фенилаланин причинява тежко умствено увреждане (11). Впоследствие Horst Bickel- немски доктор, заедно с Evelyn Hickmans и John Gerrard през 1953 г. демонстрират диетична интервенция, която се оказва доста ефективна при това генетично обусловено метаболитно състояние, известно днес като фенилкетонурия (PKU) (12). В много страни днес рутинно се провежда постнатален скрининг на всички новородени за провява в този дефект на метаболизма, което от своя страна позволява ранно предотвратяване на тежки последици от това заболяване чрез хранителни промени на засегнатите деца в рамките на дни след раждането (1,13).

Цьолиакията (глутенова ентеропатия) е подобно генетично състояние, при което са възможни редица хранителни

the serious challenges faced by researchers in this area and is a stumbling block to the successful integration and application of this vast knowledge. The efforts of scientists, geneticists, bioinformatics, molecular biologists and nutritionists are aimed at mastering this limited flow of information and making it an affordable tool for personalized nutrition.

Nutrigenomics and Nutrigenetics search after prevention and personal medicine and nutrition, based on the understanding of our nutrient needs, nutritional and health status and our genotype. The knowledge acquired by observing the interaction between genes and the way of feeding in different nationalities can provide information needed to deal with more global problems such as malnutrition and multiple socially significant diseases. The construction of a „nutrient phenotypic database“ and its maintenance by the International Nutrigenomics Organization will allow a personalised approach based on the individual genotype (3).

Nutrigenetics and Nutrigenomics-a glimpse into the past

Nutrigenetics explores hereditary differences in nutrient metabolism and directs how to use this individual genetic information for better food choices. The development of science and the practice of nutrigenetics began in the beginning of the 1900 years. Then the growing number of successful nutritional genetic interventions leave little doubt that correcting the personal eating habits of the inherited predisposition can significantly improve the health status of many people (1).

The science of Nutrigenetics and Nutrigenomics can be traced back in time to 1908 years. And the first descriptions of Archibald Garrod's inborn errors of metabolism-conditions that were then defined as genetic disorders of dietary metabolism (1). The new accumulated biochemical knowledge slowly led to the successful practice of treating some of these metabolic diseases through appropriate dietary interventions. For example, the discovery of Asbjørn Følling in 1934, which indicates that a defective metabolism of the amino acid phenylalanine causes severe mental impairment (11). Subsequently Horst Bickel- a German doctor, together with Evelyn Hickmans and John Gerrard in 1953, demonstrated dietary intervention, which proved to be quite effective in this genetically-conditioned metabolic condition known today as phenylketonuria (PKU) (12). In many countries today, a postnatal screening of all newborns for manifestations in this metabolic defect is routinely conducted, which in turn allows early prevention of severe consequences of this disease through dietary changes of affected children within days after childbirth (1)(13).

Celiac disease (gluten enteropathy) is a similar genetic condition where a number of dietary corrections are

корекции, като например избягване на храни и продукти, съдържащи глутен (14). Заболявания като цюлиакията и фенилкетонурията са накарали изследователите да забележат и друг интересен факт, освен генетичната обусловеност, а това е фактът, че модифицираните генни варианти могат да бъдат относително чести. Днес е все по-трудно се пренебрегне фактът, че всеки от нас се ражда с генетични уязвимост, която може да се развие и прояви като сериозно заболяване, вследствие на неадекватни хранителни навици и фактори. Около един от 200 европейци имат висок генетичен риск от прекомерно съхранение на желязо, дължащо се на присъствието на поне две копия на генен вариант, отговарящ за натрупване на желязо. Друг много често срещан генетичен вариант засяга метаболизма на фолиева киселина. Известно е, че носителките на генетичен вариант на кодиращия ген MTHFR 677T имат потенциално повишен риск от раждане на дете с тежко увреждане поради дефект на невралната тръба, поради нарушение в работата на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза. Голяма част от този риск може да се избегне с адекватен прием на фолиева киселина от началото на бременността (15).

Понастоящем вече е известно, че хранителните модели с високи съотношения на наситени към ненаситените мастни киселини насърчават затлъстяването при много от хората с генетичен вариант на APOA2 промоторния ген, обуславящ понижена функция, но обикновено не и при хора без този генетичен маркер (1). Генетична вариация с въздействие върху ефективността на метаболизма на кофеина може да илюстрира практическото значение на нутригенетичните взаимодействия.

Кофеинът е естествена съставка на различни традиционни напитки. Няколко чаши кафе или други напитки с високо съдържание на кофеин увеличават риска от инфаркт при възрастните, които са бавни метаболизатори, но рискът за бързите метаболизатори е незначителен (16). Последен пример е непоносимостта към лактоза. Липсата на чревна лактаза, и в резултат на това невъзможността да се усвои захарта в млякото, е норма в повечето неевропейски популации от възрастни хора. Всички тези примери демонстрират как генетичните варианти в даден ген, които сме наследили, определят евентуални рискове за здравето, особено ако са съчетани с определени фактори (в случая хранителни) на средата, които провокират дисбаланси в дадени метаболитни пътища. Чрез малки промени в навиците и хранителните избори, които всеки ден правим, можем да модифицираме негативната реакция на организма и да намалим значително риска от нежелани здравни състояния.

Нутригенетични взаимодействия – генни варианти и влиянието им върху метаболизма на някои нутриенти, структурата на тялото и наднорменото тегло

В литературата се срещат някои генетични маркери, за които е известна силна взаимовръзка между съществуването им и здравни състояния или определени проявени черти, отнасящи се до индивида, като например особености на метаболизма, структура на тялото и предраз-

possible, such as avoidance of gluten-containing foods and products (14). Diseases such as celiac disease and phenylketonuria have led researchers to notice another interesting fact besides genetic modality, and this is the fact that modified gene variants can be relatively common. Today it is increasingly difficult to overlook the fact that every of us is born with a genetic vulnerability that can develop and manifest itself as a serious disease due to inadequate eating habits and factors. Around one of 200 Europeans have a high genetic risk of excessive iron storage due to the presence of at least two copies of the gene variant in charge of iron accumulation. Another very common genetic variant affects the metabolism of folic acid. It is known that the bearer of a genetic variant of the MTHFR 677T encoding gene has a potentially increased risk of having a child with severe impairment due to a neural tube defect because of disruption in the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase. A large part of this risk can be avoided with adequate intake of folic acid from the beginning of pregnancy (15).

Currently, it is already known that dietary patterns with high ratios of saturated to unsaturated fatty acids promote obesity in many people with a genetic variant of the APOA2 promotor gene, underlining decreased function, but usually not in people without this genetic marker (1). Genetic variation with effect on the effectiveness of caffeine metabolism can illustrate the relevance of nutrient genetic interactions. Caffeine is a natural ingredient of various traditional drinks. Several cups of coffee or other beverages with high caffeine content increase the risk of heart attack in adults, which are slow metabolizers, but the risk for rapid metabolizers is negligible (16). The last example is intolerance to lactose. The lack of intestinal lactase and the inability to absorb sugar in milk is the norm in most non-European populations of elderly people. All these examples demonstrate how genetic variants in genes, that we have inherited, determine the eventual health risks, especially if they are combined with certain factors (in this case food) of the environment that provoke imbalances in a given metabolic pathways. Through small changes in habits and dietary choices that we make every day, we can modify the negative reaction of the organism and significantly reduce the risk of unwanted health conditions.

Nutrigenetic interactions – gene variants and their influence on the metabolism of certain nutrients, body structure and overweight

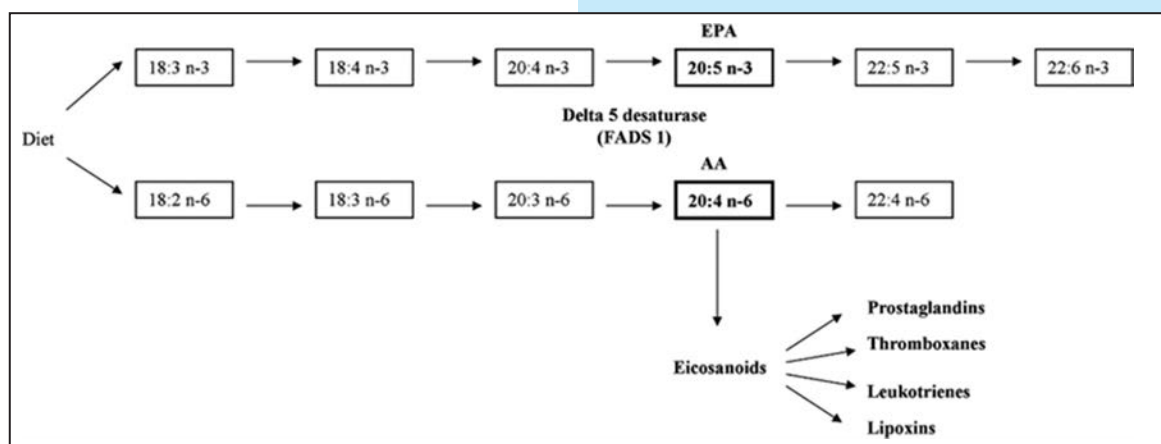
Some genetic markers are found in the literature for which a strong correlation is known between their existence and health conditions or certain traits pertaining to the individual, such as characteristics of metabolism, body structure and weight gain predisposition, nutrition,

положение към напълняване, хранене, усвояване на определени нутриенти и хранителни предпочитания или пък свързани с физически тренировки, фитнес ниво и способността за възстановяване след физическо напрежение. Интерес представляват също и генетичните маркери, свързани с кръвната захар и инсулиновата секреция, липидния метаболизъм и нивата на холестерол, предразположения към покачване на мастна тъкан или метаболитен синдром. Други посоки, в които се гледа, са усвояване на нутриенти, хранителни intolerантности или пък вкусови предпочитания (влечение към сладки храни например). Доста често хората, занимаващи се активно със спорт или професионалните атлети, се интересуват от характеристики като мускулна издръжливост, способност за възстановяване след тренировка или ответна реакция на тялото спрямо физическо натоварване, за които също има подлежащи генетични заложи. По-надолу в настоящия труд ще разгледаме някои примерни нутригенетични взаимодействия и как знанието за тях може да помогне на нутриционистите в изготвянето на по-прецизен индивидуален хранителен режим.

RS174547 във FADS1 гена и рискът от коронарна артериална болест

Десатуразите на мастни киселини (FADS) са група от ензими, кодирани от FADS гени. Делта-5 десатуразата е ограничаващ скоростта ензим, участващ в ендогенния метаболизъм на n-3 и n-6 дълговерижните полиненаситени мастни киселини (LC-PUFAs) — 20:4 n-6 (арахидонова киселина, AA) и 20:5 n-3 (eicosapentaenoic киселина, EPA) чрез въвеждане на двойна връзка в делта-5 позиция на мастните киселини с 20 въглеродни атома - 20:3 n-6 и 20:4 n-3, съответно (17)(18)(Фигура 2). В научната литература се съобщава, че минорният алел на генетичния единичен нуклеотиден полиморфизъм (SNP) rs174547 в FADS1 гена е свързан с промени в липидния профил - повишени триглицериди и понижен HDL-холестерол (19, 20) както и риск от повишена коронарна артериална болест (21).

Фиг. 2. Схема на метаболитния път, ензими и кодиращите ги гени, участващи в десатурацията и елонгацията на нисковерижните полиненаситени мастни киселини, при превръщането им в дълговерижни (LC-PUFAs)



Източник: doi:10.1371/journal.pone.0121255.g001

Source: doi: 10.1371 / journal.pone.0121255.g001

assimilation of certain nutrients and nutritional preferences or related to physical workouts, fitness level and the ability to recover after physical stress. Of interest are also the genetic markers associated with blood sugar and insulin secretion, lipid metabolism and cholesterol levels, predispositions to the rise of fat tissue or metabolic syndrome. Other directions are the assimilation of nutrients, nutritional intolerances or taste preferences (attraction to sugary foods for example). Quite often, people actively engaged in sports or professional athletes are interested in characteristics such as muscular endurance, post-workout ability or response to physical exertion, for which there are also underlying genetic abilities. In this paper we will look at some examples of nutritional genetic interactions and how knowing about them can help the nutritionists in developing a more precise individual diet.

RS174547 in FADS1 gene and the risk of coronary artery disease

The desaturases of fatty acids (FADS) are a group of enzymes encoded by FADS genes. Delta-5 desaturase is a rate-limiting enzyme involved in endogenous metabolism of n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) — 20:4 n-6 (arachidonic acid, AA) and 20:5 n-3 (Eicosapentaenoic acid, EPA) by introducing a double bond in the delta-5 fatty acid position with 20 carbons-20:3 n-6 and 20:4 n-3, respectively (17)(18) (Figure 2). The scientific literature reports that the minor allele of the genetic single nucleotide polymorphism (SNP) rs174547 in the FADS1 gene is associated with changes in lipid profile-elevated triglycerides and decreased HDL-cholesterol(19)(20) as well as a risk of increased coronary artery disease (21).

Figure 2. Scheme of the metabolic pathway, enzymes and their coding genes, involved in the desaturation and elongation of short-chain polyunsaturated fatty acids, when converted into long-chain (LC-PUFAs)

В проучване, публикувано през 2014, Liu и сътр. показват, че редкият T алел на FADS1 rs174547 повишава риска от коронарно-артериална болест (КАБ) (OR = 1.36, 95% CIs 1.03-1.80) (22). По-интересното е, че се наблюдавало значително взаимодействие между rs174547 и хранителния прием на EPA върху КАБ (P-interaction = 0.028). T-алелът се свързва с по-висок риск от КАБ само сред индивиди с по-нисък хранителен прием на EPA, но не и при тези с по-висок прием на EPA. По подобен начин се наблюдава значително взаимодействие между rs174547 и DHA, приет с диетата, върху КАБ (P-взаимодействие = 0.020). Заключение, което правят Liu и колектив е, че екзогенният хранителен прием на n-3 LC-PUFA може да модулира асоциацията между FADS1 rs174547 полиморфизъм и КАБ. В допълнение високият прием на n-3 LC-PUFA би могъл да обезсили неблагоприятния ефект на генетичния вариант във FADS1 върху КАБ, при хора в средна и напреднала възраст от китайски произход.

Тези изводи са в подкрепа на общите хранителни препоръки за по-висока консумация на LC-PUFAs, набавяни или чрез тлъсти риби и морски дарове, или чрез хранителни добавки, при хора с повишен липиден статус (най-вече LDL-C) и по-висок риск от КАБ и дислипидемии с различна тежест (23). Високи кръвни нива на липидите са сред водещите основни фактори на риска за възникване на сърдечносъдови заболявания, наред с хипертония, диабет, тютюнопушене, ниска физическа активност, нездравословен модел на хранене, затлъстяване и обременена фамилна анамнеза (24).

Единични нуклеотидни полиморфизми и ролята им в процеса на липолизата и редукция на телесното тегло

Повишеният хранителен енергиен прием се съхранява в тялото като мазнини, които съставляват по-голямата част от наднорменото тегло. Натрупването на мастни запаси в организма идва главно или от консумацията на храни, богати на въглехидрати - за някои хора, или от храни, богати на мазнини - за други. Това до голяма степен се определя от генетичния терен на човек. Способността да се редуцират килограмите при хора със затлъстяване на една и съща терапия за отслабване варира и също е генетично обусловена. Генотипът на индивида, заедно с неговото поведение и начин на живот, до голяма степен определя колко успешна ще бъде една програма за редуциране на теглото (25). Освен това реакцията на организма към физическите упражнения също е до голяма степен обусловена от генната вариабилност. Познаването на генетичните вариации може да помогне да се определи кои храни трябва да бъдат ограничени и каква трябва да бъде интензивността на упражненията, за да се задейства механизмът на изгаряне на мазнини в тялото ви. SNPs са идентифицирани и описани в литературата като потенциални кандидати за генетични биомаркери, свързани с по-успешна загуба на тегло, напр.:-PPARG (rs1175544) (26, 27, 28), FABP2 (29, 30), ADRB2 (rs1042713, rs1042714) и ADRB3 (31, 25).

In a study published in 2014 Liu et al. show that the rare T allele of FADS1 rs174547 increases the risk of coronary artery disease (CAD) (OR = 1.36, 95% CIs 1.03-1.80) (22). What is more interesting is that there is a significant observed interaction between the rs174547 and dietary intake of EPA on the CAD (P-interaction = 0.028). T-allele is associated with a higher risk of CAD only among individuals with lower nutrient intake of EPA, but not in those with higher EPA intake. Similarly, there has been a significant interaction between rs174547 and DHA passed with the diet on the CAD (P-interaction = 0.020). The conclusion that Liu and the collective drew is that exogenous nutrient intake of n-3 LC-PUFAs can modulate the association between FADS1 rs174547 polymorphism and CAD. In addition, the high intake of n-3 LC-PUFA could invalidate the adverse effect of the genetic variant in FADS1 on the CAD, in people in middle and advanced age of Chinese descent.

These conclusions support general nutritional recommendations for higher consumption of LC-PUFAs, either by fatty fish and seafood consumption or by dietary supplements, in people with increased lipid status (mostly LDL-C) and a higher risk of CAD and dyslipidemia of varying severity.(23) High blood lipid levels are among the leading main risk factors for the occurrence of cardiovascular disorders, along with hypertension, diabetes, smoking, low physical activity, unhealthy model of diet, obesity and a burdened family history.(24)

Single nucleotide polymorphisms and their role in the lipolysis process and body weight reduction

Increased nutrient energy intake is stored in the body as fat, which make up the majority of excess weight. The accumulation of fatty stocks in the body comes mainly from either the consumption of carbohydrate-rich foods for some people or from foods rich in fat for other people. This is largely determined by the genetic terrain of a person. The ability to reduce body fat in obese people put into the same weight reduction therapy varies and is also genetically determined. The individual's genotype, along with its behavior and lifestyle, largely determines how successful a weight reduction program will be.(25) In addition, the body's response to physical exercises is also largely conditioned. from gene variability. Knowledge of genetic variations can help to determine which foods should be limited and what should be the intensity of the exercise regimen in order to trigger the mechanism of burning fat in the body. SNPs have been identified and described in the literature as potential candidates for genetic biomarkers associated with more successful weight loss, e.g.:-PPARG (rs1175544) (26)(27)(28), FABP2 (29),(30) ADRB2 (rs1042713 and rs1042714) and ADRB3.(25)(31)

Genetic testing of these SNPs before choosing a diet for weight reduction may provide specific recommendations

Генетично тестване на тези SNPs, преди да се избере диетата за редукция на теглото, може да осигури конкретни препоръки въз основа на характеристиките на личните гени. Въз основа на резултатите от генотипирането, определен тип диета и физически дейности могат да бъдат препоръчани за намаляване на телесното тегло, подобряване на инсулиновата чувствителност и устойчиво задържане на постигнатата редукция във времето.

Единичните нуклеотидни полиморфизми (SNPs) помагат да се обяснят разликите в темповете на редукция на теглото при различните индивиди (32). PPARG (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) генът е важен ген, свързан със затлъстяването (33). Той играе ключова роля за регулиране на метаболизма както на липидите, така и на глюкозата, участва и в регулирането на разпределението на телесните мазнини (34). Няколко проучвания показват, че експресията на PPARG гена се влияе от рестрикцията на калории. *Matsuo et al* (35) провеждат 14-седмично проучване с ограничаване на калориите като хранителна интервенция (1200 kcal / ден) с общо 95 японски жени на средна възраст (BMI = 25 kg / m²). Анализирани са осем единични нуклеотидни полиморфизми в PPARG гена (rs1801282 (Pro / Ala), rs2292101, rs2959272, rs1386835, rs709158, rs1175540, rs1175544 и rs1797912). Отчетено е значително намаляване на телесното тегло по време на интервенцията (-7,7 ± 3,1 кг; -11,3 ± 4,4%). Шест SNPs на PPARG (rs2959272, rs1386835, rs709158, rs1175540, rs1175544 и rs1797912) са свързани значително с намаляването на теглото, като rs1175544 има най-силната асоциация (P = 0,004). *Matsuo et al* установяват значителна връзка между други SNP в интрона на гена PPARG, особено rs1175544, и намаляването на телесното тегло. Редукцията на телесното тегло е значително по-голяма при лица с T/T генотип на rs1175544, отколкото при тези с C/C или C/T генотип. В многократен регресионен анализ генотипите rs1175544 представляват 7% от общата дисперсия на редукцията на теглото. Тези данни предполагат, че на един полиморфизъм от генотипа на PPARG гена се пада значителна част от намалението на телесното тегло в отговор на краткосрочна диетична интервенция, състояща се от ограничаване на калориите.

Albala et al. провеждат проучване, за да се оцени връзката между генетичния полиморфизъм Ala54Thr на гена FABP2 (fatty acid-binding protein 2) с инсулиновата резистентност и затлъстяването. Протеинът, кодиран от този ген, е вътреклетъчен протеин, свързващ мастните киселини, който участва в усвояването, вътреклетъчния метаболизъм и транспортирането на дълговерижни мастни киселини. Кодираният протеин също участва в модулирането на растежа и пролиферацията на клетките. FABP2 свързва наситени дълговерижни мастни киселини с висок афинитет и може да действа като липиден сензор за поддържане на енергийната хомеостаза. В това проучване участват 33 възрастни жени със затлъстяване (ИТМ ≥ 30) и 30 възрастни жени с нормално тегло (ИТМ > 18,5 и < 25 kg / m²), като жените с хронични възпалителни заболявания или остра патология са изключени. В плазмени проби на гладно са измерени глюкоза, инсулин, лептин, липиди и фактор на

based on the characteristics of personal genes. Based on genotyping results, a certain type of diet and physical activity may be recommended for weight reduction, improved insulin sensitivity and sustained retention of the achieved weight reduction over time.

Single nucleotide polymorphisms (SNPs) can explain differences in weight reduction rates in different individuals (32). PPARG (peroxisome proliferator – activated receptor gamma) gene is an important gene associated with obesity(33). It plays a key role in regulating the metabolism of both lipid and glucose, and also participates in regulating the distribution of body fat(34). Several studies have shown that the expression of the PPARG gene is influenced by the calorie restriction. *Matsuo et al* (35) conducted a 14-week study with a restriction of calories as a food intervention (1200 kcal/day) with a total of 95 Japanese middle-aged women (BMI = 25 kg/m²). Eight single nucleotide polymorphisms were analyzed in the PPARG gene (rs1801282 (Pro/Ala), rs2292101, rs2959272, rs1386835, rs709158, rs1175540, rs1175544 and rs1797912). A significant decrease in body weight was recorded at the time of intervention (-7.7 ± 3.1kg; -11.3 ± 4.4%). Six SNPs of PPARG (rs2959272, rs1386835, rs709158, rs1175540, rs1175544 and rs1797912) are associated significantly with weight loss, as rs1175544 has the strongest association (P = 0.004). *Matsuo et al* establish a significant relationship between SNP in the intron of the PPARG gene, especially rs1175544, and weight reduction. The reduction in body weight was significantly greater in subjects with T/T genotype of rs1175544 than in those with C/C or C/T genotype. In multiple regression analysis, genotypes rs1175544 represent 7% of the total dispersion of weight reduction. These data suggest that a significant proportion of the decrease in body weight in response to short-term dietary intervention, consisting of a limitation of calories, is accounted on one genotype of PPARG gene polymorphism.

Albala et al. conduct a study to evaluate the relationship between the genetic polymorphism Ala54Thr of the FABP2 gene (fatty acid-binding protein 2) with insulin resistance and obesity. The protein encoded by this gene is an intracellular protein that links the fatty acids involved in absorption, intracellular metabolism and long-chain fatty acid transport. The encoded protein is also involved in modulating the growth and proliferation of cells. FABP2 binds saturated long-chain fatty acids with high affinity and can act as a lipid sensor to maintain energy homeostasis. In this study participated 33 elderly women with obesity (BMI ≥ 30) and 30 adult women of normal weight (BMI > 18.5 and < 25 kg/m²), as women with chronic inflammatory diseases or acute pathology are excluded. In fasting plasma samples, glucose, insulin, leptin, lipids and tumor necrosis factor-α (TNFα) were measured. Insulin resistance has been evaluated by the homeostasis model for the method of insulin

туморна некроза- α (TNF α). Инсулиновата резистентност е оценена чрез модела на хомеостазата за метода на инсулинова резистентност. Алелният вариант на Ala54Thr се определя чрез верижна реакция на полимераза, последвана от RFLP (restriction fragment-length polymorphism) анализ. Резултати показват, че алелът Thr54 е по-чест при затлъстели, отколкото при жени без затлъстяване (47,0% срещу 31,7; $p = 0,08$). Сред затлъстелите жени са открити по-високи концентрации на TNF α при сравняване на генотипа Thr54 / Thr54 (30.0 ± 7.1 pg / mL) с генотип Ala54 / Thr54 (21.2 ± 8.4 pg / mL) или с генотип Ala54 / Ala44 (20.1 ± 7.0 pg / mL) ($p < 0,05$). В допълнение, авторите отчитат по-високи нива на инсулин в плазмата на гладно и лептин сред хомозиготите на Thr54 / Thr54, в сравнение с останалите генотипове ($p < 0,05$). Въз основа на тези резултати *Albala et al.* дават предположение, че полиморфизмът на Ala54Thr на *FABP2* гена е свързан със затлъстяване и инсулинова резистентност и допълват, че ефектът от този полиморфизъм може да бъде медиран от повишено производство на TNF α (29).

Липолизата е важна стъпка в липидния метаболизъм и регулира мобилизацията на липидите от тъканите складирали мазнини към други тъкани и органи. В миналото се е дискутирала евентуалната връзка между процеса на липолиза и генетичните варианти, но с напредването на генетичните методи тези взаимовръзки вече са описани и се изучават все по-детайлно и прецизно. Един от най-силните сигнали за липолиза е този, провокиран от катехоламин. Той провокира активиране на α - и β -адренергични рецептори (AR). Подтипове на β -адренергични рецептори (β 1-AR, β 2-AR и β 3-AR) се експресират в няколко тъкана, включително мастната тъкан (36)(37). *ADRB3* е генът, който кодира β 3-AR, протеин регулиращ липолизата и термогенезата. От всички адренергични рецептори, *ADRB3* е най-интересен за изучаване, имайки предвид влиянието на неговите варианти върху процеса на липолиза и отслабване. *ADRB3* генът привлича вниманието на изследователите още през 1995 г., когато е съобщено за мутация с променен смисъл (missense mutation) в кодон 64 на *ADRB3* (Trp64Arg rs 4994), при който триптофанът е заменен от аргинин и така намалява способността на рецептора максимално да активира формирането на цикличен аденозин монофосфат (cAMF) в аденилил циклазния път на липолизата. *Clement et al* показват, че тази замяна е отговорна за повишен капацитет за трупане на телесно тегло и понижени липолизни процеси при затлъстели индивиди (38).

Вариант на гена на човешкия β 3-AR, разположен главно във висцерални адипоцити, е свързан с по-ранно начало на неинсулинозависим диабет, коремно затлъстяване, инсулинова резистентност и повишен капацитет за наддаване на тегло. *Umekawa et al.* изследвали дали липолизата в човешки оментални адипоцити, индуцирана от мощен и селективен човешки β 3-AR агонист (L-755,507), е повлияна от мутацията на Trp64Arg на β 3-адренорецептора, като са използвани 18 проби от оментална мастна тъкан, получени по време на тотална хистеректомия. Резултатите показват, че Trp64Arg мутацията на β 3-AR гена е свързана с по-ниска липолитична активност (31).

resistance. The allele variant of Ala54Thr is determined by a polymerase chain reaction followed by RFLP (restriction fragment-length polymorphism) analysis. Results showed that the Thr54 allele was more frequent in obese than in nonobese women (47.0% versus 31.7; $p = 0.08$). In obese women, higher concentrations of TNF α were detected when comparing genotype Thr54/Thr54 (30.0 ± 7.1 pg/mL) with genotype Ala54/Thr54 (21.2 ± 8.4 pg/mL) or with genotype Ala54/Ala44 (20.1 ± 7.0 pg/mL) ($P < 0.05$). In addition, the authors reported higher levels of insulin in the fasting and leptin plasma in the homozygotes of Thr54/Thr54 compared to other genotypes ($P < 0.05$). Based on these results *Albala et al.* assume that the ALA54THR polymorphism of the *FABP2* gene is associated with obesity and insulin resistance and add that the effect of this polymorphism may be mediated by increased production of TNF α (29).

Lipolysis is an important step in lipid metabolism and regulates the mobilization of lipids from fat tissues to other tissues and organs. In the past, a possible link between the lipolysis process and the genetic options was discussed, but as genetic methods progressed, these interconnections were already described and studied more and more in detail and precisely. One of the strongest signals for lipolysis is that provoked by catecholamine. It provokes the activation of α - and β -adrenergic receptors (AR). β -adrenergic receptor subtypes (β 1-AR, β 2-AR and β 3-AR) are expressed in several tissues including adipose tissue (36)(37) *ADRB3* is the gene that encodes β 3-AR, protein regulating lipolysis and thermogenesis. Of all adrenergic receptors, *ADRB3* is the most interesting to study, considering the influence of its variants on the process of lipolysis and weight loss. *ADRB3* gene, attracted the attention of researchers as early as 1995, when a modified-meaning mutation (missense mutation) was reported in the codon 64 of *ADRB3* (Trp64Arg rs4994), in which tryptophan was replaced by arginine and thus reduced the ability of receptor to maximally activate the cyclic adenosine monophosphate (cAMF) formation in the adenylyl cyclase pathway of lipolysis. *Clement et al* show that this substitution is responsible for increased capacity for gaining body weight and decreased lipolysis processes in obese individuals(38).

Variant of the gene of the human β 3-AR, located mainly in visceral adipocytes, is associated with an earlier onset of non-insulin-dependent diabetes, abdominal obesity, insulin resistance and increased capacity for weight gain. *Umekawa et al.* investigated whether the lipolysis in human omental adipocytes induced by a potent and selective human β 3-AR agonist (L-755.507) was influenced by the mutation of Trp64Arg of β 3-adrenoreceptor, with 18 samples taken from omental fat tissue during total hysterectomy procedure. The results showed that Trp64Arg mutation of the β 3-AR gene was associated with lower lipolytic activity.(31)

Адренергичният рецептор $\beta 2$ и полиморфизмите в кодиращия ген също представляват изследователски интерес. $\beta 2$ -AR се счита за заглушен или притъпен при индивиди със затлъстяване и причината за това засега остава неизяснена. Така например ролята на полиморфизма *Glu27Glu* (*rs1042714*) в процеса на липолиза по време на физически упражнения, които теоретично би трябвало да увеличат енергийния разход, също има потенциал да повлияе загубата на телесно тегло според *Macho-Azcarate et al.* Те анализират ролята на $\beta 2$ -AR полиморфизъм върху липолизата и оксидацията на мазнините, чрез сравнение на 8 обезитетни жени, носителки на варианта *Glu27Glu* (*rs1042714*), със 7 обезитетни носителки на *Gln27Gln* (*rs1042714*), като представителките на двете групи съвпадат по години, BMI, процент на телесната мастна тъкан, съотношение обиколката на талия/бедро и максимална консумация на кислород. Резултатите показват, че носителките на *Glu27Glu* (*rs1042714*) полиморфизъм на $\beta 2$ -AR са с по-ниска степен на липолиза по време на физически упражнения от носителките на *Gln27Gln* (*rs1042714*) варианта, което е измерено чрез по-ниските нива на глицерол, които се образуват в процеса на липолиза (39).

Другият подход при справянето със затлъстяването и наднорменото тегло е рестрикция на калорийния прием, често заедно с физическата активност. Проучване на *Ruiz et al.* показва връзката на полиморфизмите на *ADRB2* и със загубата на тегло при рестрикция на калорийния прием за 12 седмици, като носителите на *Glu* алела загубили повече тегло от тези, които нямали този алел. Резултатите предполагат, че полиморфизмът на *ADRB2* *Gln27Glu* има модулиращ ефект върху промените, предизвикани от диетата с ограничаване на калориите, върху телесното тегло и състава на тялото и трябва да се има предвид при бъдещи лечения за затлъстяване (40). Разбира се, тези констатации трябва да се приемат като предварителни и да бъдат повторени в по-нататъшни проучвания за ограничаване на енергията с по-големи размери на извадката, но могат да дадат ценни насоки при изготвяне на персонализиран диетичен план при затлъстяване.

В заключение не трябва да се забравя, че въпреки че нутригенетиката се описва като многообещаващ инструмент за персонализирана и прецизна медицина, много автори остават скептични относно нейното приложение. Повечето проучвания в крайна сметка не стигат до еднозначното заключение, че даден полиморфизъм категорично повлиява дадена черта или процес. Науката е много внимателна по отношение на това, какви здравни претенции се преписват на генните варианти, тъй като много от взаимодействията между гените остават неразгадани. Това не прави генетичните, в частност нутригенетичните тестове безполезни, а само показва необходимостта от допълнителни проучвания и инструменти за разчитане и анализ на огромното количество информация, която се появява от подобни проучвания, както и необходимостта от специалисти, които да интерпретират качествено и разбираемо разкритата генетична информация.

The adrenergic receptor $\beta 2$ and polymorphisms in the encoding gene are also interest of research. $\beta 2$ -AR is considered to be muted or blunted in obese individuals and the reason for this remains unclear. For example, the polymorphisms *Glu27Glu* (*rs1042714*) in the process of lipolysis during physical exercises, which should theoretically increase the energy consumption, also has the potential to affect the loss of body weight according to *Macho-Azcarate et al.* They analyzed the role of $\beta 2$ -AR polymorphism on lipolysis and oxidation of fats, by comparing 8 obese female carriers of the variant *Glu27Glu* (*rs1042714*), with 7 obese females having *Gln27Gln* (*rs1042714*). Representatives of both groups coincided by year, BMI, percentage of body fat, ratio of waist/thigh and maximum oxygen consumption. The results showed that the carriers of *Glu27Glu* (*rs1042714*) polymorphism of $\beta 2$ -AR showed a lower level of lipolysis during physical exercise than the *Gln27Gln* (*rs1042714*) variants carriers, which was measured by the lower levels of glycerol that were formed in the lipolysis process (39).

The other approach to coping with obesity and overweight is the restriction of caloric intake, often along with physical activity. Study of *Ruiz et al.* shows the relationship of polymorphisms in *ADRB2* and the loss of weight when restricting the calorie intake for 12 weeks, as the bearers of *Glu* allele lost more weight than those who did not have this allele. The results suggest that the polymorphisms of *ADRB2* *Gln27Glu* have a modulating effect on the changes caused by the calorie restriction diet, on body weight and body composition and should be considered for future obesity treatments. (40) Of course, these findings should be considered as preliminary and should be repeated in further studies with energy restriction and with larger sample sizes, but can provide valuable guidance in the preparation of a personalized dietary plan in obesity.

In conclusion, it should be remembered that although nutrigenetics is described as a promising tool for personalised and precise medicine, many authors remain skeptical about its application. Most studies ultimately do not come to the unambiguous conclusion that a polymorphism categorically influences a trait or process. Science is very careful as to what health claims are being transcribed on gene variants, as many of the interactions between genes remain unsolved. This does not make the genetic, in particular, the nutrigenetic tests useless, but merely indicates the need for additional studies and tools for reading and analyzing the vast amount of information that appears from such studies, as well as the need for specialists to interpret qualitatively and understandably the revealed genetic information.

КНИГОПИС / REFERENCES

- Kohlmeier M. *Nutrigenetics : applying the science of personal nutrition*. 1st ed. Oxford ; Waltham, MA: Academic Press; 2013. xi, 384 p.
- Zeisel SH. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies of dietary requirements for choline. *Am J Clin Nutr*. 2007;83(3):542–8.
- Ангелова К. Нутригеномика. Българско списание за обществено здраве. 2010;2(1):9–19. Available from: http://ncpha.government.bg/files/BJPH_1_2010.pdf
- Hinds D.A, Stuve L.L., Nilsen G.B., Halperin E., Eskin E., Ballinger D.G., et al. Whole-Genome patterns of common DNA variation in three human populations. *Sci*. 2005;307(5712):1072–9.
- Chang JC, Kan YW. beta 0 thalassemia, a nonsense mutation in man. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(6):2886–9.
- Hamosh A, King TM, Rosenstein BJ, Corey M, Levison H, Durie P, et al. Cystic fibrosis patients bearing both the common missense mutation Gly----Asp at codon 551 and the delta F508 mutation are clinically indistinguishable from delta F508 homozygotes, except for decreased risk of meconium ileus. *Am J Hum Genet*. 1992;51(2):245–50.
- Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature* 1956;178(4537):792–4.
- Wolf AB, Caselli RJ, Reiman EM, Valla J. APOE and neuroenergetics: an emerging paradigm in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(4):1007–17.
- Ferguson LR. *Nutrigenomics and nutrigenetics in functional foods and personalized nutrition*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014. xvii, 433 p.
- Bouchard C, Ordovas JM. Fundamentals of Nutrigenetics and Nutrigenomics. In 2012. p. 1–15.
- Christ SE, Asbjorn Folling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci*. 2003;12(1):44–54.
- Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat*. 2016;37(6):508–15.
- Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimaraes JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S40–3.
- Internal Clinical Guidelines. Coeliac Disease. Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.
- van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, et al. Methylentetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet (London, England)*. 1995 Oct 21;346(8982):1070–1.
- Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 2006 Mar 8;295(10):1135.
- M. A-H, A. A, Z. M, F. J. L, W. L. H, T. A. B. S, et al. Genetic variation at the FADS1-FADS2 gene locus influences delta-5 desaturase activity and LC-PUFA proportions after fish oil supplement. *Journal of Lipid Research*. 2013.
- Lu Y, Vaarhorst A, Merry AHH, Dollé MET, Hovenier R, Imholz S, et al. Markers of endogenous desaturase activity and risk of coronary heart disease in the CAREMA cohort study. *PLoS One*. 2012;
- Nakayama K, Bayasgalan T, Tazoe F, Yanagisawa Y, Gotoh T, Yamanaka K, et al. A single nucleotide polymorphism in the FADS1/FADS2 gene is associated with plasma lipid profiles in two genetically similar Asian ethnic groups with distinctive differences in lifestyle. *Hum Genet*. 2010 Jun 3;127(6):685–90.
- Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S, Musunuru K, Schadt EE, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet*. 2009;41(1):56–65.
- Lv X, Zhang Y, Rao S, Qiu J, Wang M, Luo X, et al. Joint effects of genetic variants in multiple loci on the risk of coronary artery disease in Chinese Han subjects. *Circ J*. 2012;
- Liu F, Li Z, Lv X, Ma J. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid intakes modify the effect of genetic variation in fatty acid desaturase 1 on coronary artery disease. *PLoS One*. 2015;10(4):1–10.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019;1–78.
- Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести, 2014–2020. София, България: Министерство на Здравеопазването; 2013. Available from: http://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/04/17/programa-preventsia-hronichni-nezarazni-bolesti-2014-2020.pdf
- Luglio HF, Sulistyoningrum DC, Susilowati R. The role of genes involved in lipolysis on weight loss program in overweight and obese individuals. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2015.
- Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, Iemitsu M, Maeda S, Okura T, et al. PPARγ genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity*. 2009 Oct;17(10):1924–31.
- Robitaille J, Després JP, Pérusse L, Vohl MC. The PPAR-γ P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: Results from the Québec Family Study. *Clin Genet*. 2003;
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPARγ2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;
- Albala C, Santos JL, Cifuentes M, Villarroel AC, Lera L, Liberman C, et al. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: Association with insulin resistance and obesity in women. *Obes Res*. 2004;
- Baier LJ, Sacchettini JC, Knowler WC, Eads J, Paolisso G, Tataranni PA, et al. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;

31. Umekawa T, Yoshida T, Sakane N, Kogure A, Kondo M, Honjyo H. Trp64Arg mutation of β 3-adrenoceptor gene deteriorates lipolysis induced by β 3-adrenoceptor agonist in human omental adipocytes. *Diabetes*. 1999 Jan ;48(1):117–20.
32. Bouchard C, Pérusse L. Current status of the human obesity gene map. *Obes Res*. 1996;
33. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity*. 2006 Apr;14(4):529–644.
34. Vogels N, Mariman ECM, Bouwman FG, Kester ADM, Diepvens K, Westerterp-Plantenga MS. Relation of weight maintenance and dietary restraint to peroxisome proliferator-activated receptor γ 2, glucocorticoid receptor, and ciliary neurotrophic factor polymorphisms. *Am J Clin Nutr*. 2005;
35. Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, Iemitsu M, Maeda S, Okura T, et al. PPAR γ Genotype Accounts for Part of Individual Variation in Body Weight Reduction in Response to Calorie Restriction. *Obesity*. 2009 Oct;17(10):1924–31.
36. Nahmias C, Blin N, Elalouf JM, Mattei MG, Strosberg AD, Emorine LJ. Molecular characterization of the mouse beta 3-adrenergic receptor: relationship with the atypical receptor of adipocytes. *EMBO J*. 1991;
37. Van Liefde I, Van Witzenburg A, Vauquelin G. Multiple beta adrenergic receptor subclasses mediate the I-isoproterenol- induced lipolytic response in rat adipocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;
38. Clément K, Vaisse C, Manning BSJ, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, et al. Genetic Variation in the β 3-Adrenergic Receptor and an Increased Capacity to Gain Weight in Patients with Morbid Obesity. *N Engl J Med*. 1995 Aug 10;333(6):352–4.
39. Macho-Azcarate T, Marti A, González A, Martínez JA, Ibañez J. Gln27Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. *Int J Obes*. 2002;
40. Ruiz JR, Larrarte E, Margareto J, Ares R, Labayen I. Role of β 2-Adrenergic Receptor Polymorphisms on Body Weight and Body Composition Response to Energy Restriction in Obese Women: Preliminary Results. *Obesity*. 2011 Jan 3;19(1):212–5.

Адрес за кореспонденция:

Елена Кузова
 Национален център по общественото здраве и анализи
 Tel : 02 80 56 361,
 e-mail: elenakuzova@gmail.com

Address for correspondence:

Elena Kuzova
 National Centre of Public Health and Analyses
 1431 Sofia, 15, Acad.IvanGeshov, Blvd
 Tel : 02 80 56 361,
 e-mail: elenakuzova@gmail.com

ВЛИЯНИЕ НА ВОДА КАТОЛИТ ВЪРХУ ПОЯВАТА И РАЗВИТИЕТО НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН GRAFFI ТУМОР ПРИ ХАМСТЕРИ

Ренета Тошкова¹, Елисавета Цветкова²,
Игнат Игнатов³, Георги Глухчев⁴

¹ Институт по експериментална морфология,
патология и антропология с музей, Българска академия
на науките (БАН)

² Българско дружество по биореология, Институт по
механика, Българска академия на науките (БАН)

³ Научноизследователски център по медицинска
биофизика

⁴ Институт по информационни и комуникационни
технологии, Българска академия на науките (БАН)

РЕЗЮМЕ

В статията се представят резултатите от проучване на влиянието на електролизирана алкална вода (католит) върху развитието на тумор при хамстери. Към настоящия момент има малко данни за ефекта на католит върху туморния растеж и хематологичните параметри при експериментални животни.

Цел: Целта на настоящото проучване е да се изследват биологичните ефекти на католита върху туморния растеж, хематологичните биомаркери и морфологията на кръвните клетки при хамстери-туморноносители.

Методи: Graffi тумор е трансплантиран подкожно в гърба на експериментална група хамстери от вида Golden Syrian. Появата на тумора и неговия растеж са регистрирани ежедневно. Кръвните параметри от направените натривки са измервани на 10-тия и 25-тия ден от трансплантацията.

Резултати: Хамстерите, третирани с католит, развиха тумора с известно закъснение, нарастването му е забавено и преживяемостта е увеличена. Установени са значими разлики в стойностите на някои от хематометричните параметри, както и морфологични изменения в някои от кръвните клетки.

Заключение: Получените резултати говорят за полезно действие на католита и възможността за използването му като съпътстваща неинвазивна терапия при ракови заболявания.

Ключови думи: Graffi тумор, католит, туморен растеж, степен на преживяемост, смъртност, кръвни параметри

EFFECTS OF CATHOLYTE WATER ON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL GRAFFI TUMOR ON HAMSTERS

Reneta Toshkova¹, Elissaveta Zvetkova¹, Ignat Ignatov², Georgi Gluhchev²

¹ Institute of Experimental Morphology, Pathology and
Antropology with Museum at the Bulgarian Academy of
Sciences (BAS)

² Bulgarian Association of Bioreology, Institute of
Mechanics at the Bulgarian Academy of Sciences (BAS)

³ Scientific Reserssh Center of Medical Biophysics,

⁴ Institute of Information and Communication
Technologies at the the Bulgarian Academy of Sciences
(BAS)

ABSTRACT

Validity. The paper describes the results of a study aimed at the investigation of the influence of electrolyzed alkaline water (catholyte) on the tumor development in hamsters. At present there are no much data about the effect of catholyte on the tumor growth and hematological parameters of experimental animals.

Goal: The goal of the present work is to investigate biological effects of the catholyte on the tumor growth, hematological biomarkers and morphology of the blood cells from tumor-bearing hamsters.

Methods: Graffi tumor was transplanted subcutaneously in the back of the experimental group of Golden Syrian hamsters. Tumor appearance and growth were registered every day. Blood parameters were measured from blood smears on the 10th and 25th day after transplantation.

Results: Hamsters treated with catholyte developed tumor with some delay. Also, the tumor growth was slow and the survival rate was increased. The analysis of blood parameters and cell morphology has shown significant differences in the value of some hematometric parameters and morphological changes of some blood cells.

Conclusion: The obtained results suggest about the beneficial influence of catholyte as well as the possible use of it as a supporting non-invasive therapy of cancer diseases.

Keywords: Graffi tumor, catholyte, tumor growth, survival rate, mortality, blood parameters.

ВЪВЕДЕНИЕ

Водата е естествена и необходима среда за много биологични молекули. Промените в нейния състав и структура могат да предизвикат стимулиращ или задържащ ефект върху процесите в живите организми. Под въздействието на различни фактори водата може да промени рН (водороден показател), ОРР (окислително редуциционен потенциал) и структурирането на водни молекули в кластери (1,2). Когато водата е подложена на електрохимично въздействие или електролиза, католитът получава рН > 9.0 и отрицателен ОРР в милivolти (mV) (3,4,5,6). Това води до засилен антиоксидантен ефект на биомолекули.

Водата католит се получава при електролиза и има следните характеристики:

- алкална с рН > 9;
- отрицателен окислителен редокс потенциал (ОРР);
- наличие на водород – H₂.

Български екип показва, че във водата католит има насценен водород Н* (7). Той и водородът, който се отделя при електролиза, увеличават проводимостта на клетъчната мембрана при туморните клетки. При туморните клетки електричният потенциал на водородните йони Н⁺ намалява до -70 mV, а при здравите е -140 mV (8).

Може да се очаква, че католитът ще има положително въздействие върху окислителните стрес-свързани заболявания (9,10,11,12,13). Клиничните изпитания, провеждани от различни учени, са показали въздействие при диабет от тип 2, скъсяване на теломерите на раковите клетки и задържане на растежа им, потискане на нежелателните ефекти от прилагането на антиракови лекарства, както и благоприятно влияние върху кръвоносната система (14,15,16,17). Заедно с това е показано, че католитът не е токсичен за клетките и тъканите и няма мутагенни, канцерогенни, ембриотоксични или имунотоксични ефекти.

За оценка на ефекта на някои лекарства и терапии върху туморната злокачественост се измерват различни параметри, свързани с развитието на тумора, преживяемостта, смъртността, промените в кръвните клетки и др.

През последното десетилетие основни хематометрични индекси (биомаркери) са оценени като диагностично средство и прогностични параметри при пациенти със злокачествен тумор и левкемия (18,19, 20, 21,22,23).

Неотдавнашни данни от онкологичната литература показва, че отношението NLR на неутрофили към лимфоцити е най-добро за предсказване на продължителността на преживяемостта на раковоболни пациенти (23,24,25). Така например, по-ниски стойности на NLR (≤ 2.0) са добра прогноза за пациенти с рак на гърдата; високи стойности на NLR (≥ 5) е прието за индикатор на лоша прогноза за рак на гърдата, рак на стомашно-чревния тракт и др. Заедно с това общият брой левкоцити (WBC), броят на неутрофили и лимфоцити самостоятелно могат също да бъдат статистически значими предиктори за 5-годишна смъртност на раковоболни пациенти (23).

INTRODUCTION

Water is a natural and necessary medium for many biological molecules. Alterations in its composition and structure can provoke stimulating or inhibitory effect on the processes in the living things. Influenced by different factors water can change its acidity pH, ORP (Oxidation Reduction Potential), and cluster structuring of water molecules [1,2]. When electrochemical activation or electrolysis is applied the obtained catholyte receives pH > 9.0 and negative ORP in milivolts (mV) [3,4,5,6]. This leads to increased antioxidant effect in biomolecules.

The water Catholyte is obtained via electrolysis and has the following characteristics:

- alkalyne with pH > 9,
- negative oxidation redox potential (ORP),
- presence of Hydrogen– H₂.

Bulgarian team has shown that the water catholyte contains nascent hydrogen H* [7]. The nascent hydrogen and hydrogen from electrolysis are increasing the conductivity of cell membrane of tumor cells. The electrical potential of hydrogen ions H* diminishes up to -70 mV at tumor cells, while at healthy ones it is -140 mV [8].

Due to this reason it could be expected that the catholyte would have positive effect for oxidative stress-related diseases [9,10,11,12,13]. Clinical examinations carried out by different scientists have demonstrated such effect in case of diabetes type 2, telomere shortening in cancer cells and inhibition of their growth, suppression of side effects caused by the use of anticancer medications, as well as favorable influence on the blood system [14,15,16,17]. Along with this it was proved that the catholyte was not toxic for cells and tissues, and did not have mutagenic, cancerogenic, embryotoxic or immunotoxic effects.

For the evaluation of the effect of some medicine and therapies on tumor malignancies different parameters related to tumor development, survival rate, mortality, blood cells changes and others are measured.

In the last decade, the main hematometric indices (biomarkers) have been evaluated as diagnostic means and prognostic parameters in patients with malignancies – cancer and leukemia [18,19,20,21,22].

Data from the scientific oncological literature in the last decade have shown that the NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) is superior for predicting the survival length of cancer patients [23,24,25]. E.g., lower NLR value (≤ 2.0) is associated with good prognosis for breast cancer patients; high value of NLR (≥ 5) was considered as a poor prognosis for breast cancer, gastric cancer, etc. Simultaneously, the total leucocytes count, neutrophil and lymphocyte counts alone could also be statistically significant predictors of 5-year cancer patients' mortality [23].

Целта на настоящото проучване е да се изследват биологичните ефекти на католита върху параметрите на туморния растеж, хематологичните биомаркери, включително WBC, брой гранулоцити и лимфоцити, процент лимфоцити, GLR (отношение на гранулоцити към лимфоцити), както и морфологията на кръвните клетки от хамстери с експериментален *Graffi* миелоиден тумор.

Авторите, съвместно с Христос Дросинакис, са работили по научен проект за въздействието на електромагнитни полета върху *Graffi* тумор на хамстери. Проектът разкрива нови възможности в електромагнитния диапазон за повлияване развитието на тумори (26).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Експериментален *Graffi* туморен модел

Експерименталният *Graffi* солиден тумор се поддържа ежемесечно *in vivo* в хамстери от колектив на ИЕМ-ПАМ-БАН (24) чрез подкожна трансплантация на живи туморни клетки ($1-2 \cdot 10^6$) в областта на гърба. Между 7-мия и 15-тия ден в мястото на инжектиране се появяват тумори, които прогресивно нарастват и хамстерите умират около 30-35 дни след това. При този туморен модел се наблюдава 100% прихващане/появяване на тумора и 100% смъртност. Не се наблюдава спонтанна регресия, т.е. спонтанно намаляване до изчезване на тумора.

В опитите са използвани хамстери от вида „Златен сирийски“, на възраст 2-4 месеца, от двата пола, с тегло около 100 г, отглеждани във вивариума на ИЕМПАМ-БАН в индивидуални пластмасови кафези при свободен достъп на храна и вода (Фиг. 1). Хамстерите са доставени от Развъдна база на БАН, гр. Костинброд.

По време на експеримента е използвана вода католит, приготвяна ежедневно с устройство „Активатор-2“, разработено в Института по информационни и комуникационни технологии при БАН. По този начин рН на водата е поддържано в диапазона от 9.0 до 9.5 и ORP < 0.

Фиг. 1. Индивидуални клетки за хамстери



The aim of this study is to examine the biological effects of catholyte on the tumor growth parameters, hematological biomarkers including WBC count, granulocyte and lymphocyte count, lymphocyte percent, count of granulocytes and lymphocytes, GLR (granulocyte to lymphocyte ratio), as well as blood cell morphology in hamsters with experimental *Graffi* myeloid tumor.

The authors have carried out a research project on the effect of electromagnetic fields with Christos Drosinakis on a *Graffi* tumor of hamsters. The project opens new opportunities in the electromagnetic range for the tumor development influence [26].

MATERIAL AND METHODS

Experimental *Graffi* tumor model

The experimental *Graffi* solid tumor is maintained on a monthly basis *in vivo* in hamsters from the research team at IEMPAM-BAS [24] via subcutaneous transplantation of live tumor cells ($1-2 \cdot 10^6$) in the area of the back. Between days 7 and 15 tumors appear at the spot of injection, which grow progressively, and the hamsters die approximately 30-35 days after that. For this tumor model 100% appearance (transplantability) of tumor and 100% mortality rate is observed. Spontaneous regression, i.e. spontaneous shrinking and disappearance of the tumor is not observed.

Breed “Golden Syrian” hamsters, aged 2-4 months, male and female, of weight around 100 g, grown in individual plastic cages with free access to food and water, bred in the vivarium of IEMPAM at BAS were used in the trials (Fig. 1). They were submitted by the breeding farm at BAS in Kostinbrod.

During the experiment catholyte water was used, prepared every day with the Actvator-2 device, developed at the Institute of Information and Communication Technologies at BAS. In this way pH of the water was kept between 9.0 and 9.5 and ORP < 0.

Fig. 1. Individual hamster cages

Хамстерите са разделени в две основни групи: *експериментална и здрави*, всяка от които, от своя страна, е разделена на две подгрупи, според вида на водата, която пият – католит или чешмяна. На 10-тия ден всички хамстери от експерименталната група са инжектирани подкожно с 5×10^4 *Graffi* туморни клетки. По такъв начин са формирани следните 4 групи:

- Гр.1. Хамстери, приемащи католит 10 дни преди трансплантирането на туморни клетки и продължаващи да пият католит до края на експеримента.
- Гр.2. Хамстери, инжектирани с туморни клетки и приемащи обикновена (чешмяна) вода през цялото време (контролна група).
- Гр.3. Здрави хамстери, приемащи само католит, използвани като контролна група при изследване на серум, периферна кръвна картина, кръвни показатели.
- Гр.4. Здрави хамстери, приемащи само чешмяна вода, използвани като здрава контролна група при изследване на серум, периферна кръвна картина, кръвни показатели.

Първите две групи трябва да установят има ли влияние католитът за появата и развитието на трансплантирания тумор в сравнение с използването на чешмяна вода, както и за оценка на хематологичните параметри и морфологията на клетките от периферната кръв.

Последните две групи са използвани като контролни при хематологичните изследвания [27, 28].

Изследвани показатели

Биометрични параметри на туморен растеж

Ежедневно от началото на експеримента са регистрирани стойностите на следните биометрични параметри:

- поява на тумора/трансплантируемост (% на хамстерите с поява на тумор спрямо общия брой на инжектираните хамстери);
- размер на тумора в мм, определен като среден диаметър между най-дългия диаметър и перпендикулярния му, измерени със шублер;
- продължителност на преживяване в дни;
- средна преживяемост в дни;
- смъртност/леталитет (% на умрелите животни в групата).

Хематологични/хематометрични показатели

Показателите, показани в Таблица 1, са отчетени на 10-ти и 25-ти ден след трансплантиране на тумора с апарат BC-2800 Vet (Mindray, China). Кръвните натривки са оцветени по *Romanovsky-Gimza*.

Биометрични индекси

Отчетени и анализирани са следните биометрични индекси:

- WBC/LR (отношение на бели кръвни клетки към лимфоцити);
- NLR (отношение на неутрофили към лимфоцити).

Hamsters were divided into two major groups: *experimental and healthy*. Each group for its part was divided into two subgroups depending on the type of drinking water – catholyte or tap water. On the 10th day all hamsters from the experimental group were injected with 5×10^4 *Graffi* tumor cells. In such a way the following four groups were set up.

- Gr.1. Hamsters drinking catholyte 10 days before the transplantation of tumor cells and continuing drinking it until the end of the experiment.
- Gr.2. Hamsters injected with tumor cells and receiving tap water all the time (control group).
- Gr.3. Healthy hamsters drinking catholyte water during the experiment, used as a control group for the investigation of serum, peripheral blood images and blood parameters.
- Gr.4. Healthy hamsters drinking tap water all the time used as a healthy control group for the investigation of serum, peripheral blood images and blood parameters.

The first two groups have to reveal the influence of the catholyte water on the appearance and growth of transplanted tumor compared to the tap water, as well as for the evaluation of hematological parameters and peripheral blood cell morphology.

The last two groups were used as controls for hematological research [27, 28].

Measured parameters

Biometric parameters of tumor growth

The values of the following biometric parameters have been measured every day from the beginning of the experiment:

- tumor appearance/transplantability (% of hamsters with tumor to the total number of injected ones);
- tumor size as the average diameter between the longest one and its perpendicular diameter measured in mm with a caliper;
- survival time in days;
- average survival time in days;
- lethality (% of dead animals in the group).

Hematological/hematometric parameters

The parameters shown in Table 1 are registered on the 10th and 25th day after the tumor transplantation using the device BC-2800 Vet (Mindray, China). *Romanovsky-Giemza* staining technique has been applied for the preparation of blood smears.

Biometric indices

Following biometric indices are measured and analyzed:

- WBC/LR (White blood cells to Lymphocytes ratio);
- NLR (Neutrofiles to Lymphocytes ratio).

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

За изчисляване на значимостта на разликите между средните стойности на специфични параметри е използван *t*-критерий при нива на съгласие съответно $\alpha = 0.10$ и $\alpha = 0.05$.

ЕТИЧНИ АСПЕКТИ

Всички експерименти са извършени в съответствие с Европейската конвенция за защита на гръбначните животни, използвани за експериментални и други научни цели (OJ L 222) и одобрени от Националната ветеринарномедицинска служба.

РЕЗУЛТАТИ

• Параметри на туморен растеж

Отчетените параметри на туморен растеж при хамстери, приемали католит (Гр.1) и обикновена вода (Гр.2) са показани на Фиг.2.

Фиг. 2. Биометрични параметри на туморен растеж при хамстери от Гр. 1 и Гр. 2: А-трансплантируемост (%); В-Туморен размер (мм); С-Леталитет (%); Д- Средно време на преживяване (MST); Е - Преживяемост (Survival rate)

STATISTICAL ANALYSIS

For the evaluation of the significance of the differences between the average values of specific parameters *t*-test was used at levels of significance $\alpha = 0.10$ and $\alpha = 0.05$, respectively.

ETHICAL ASPECTS

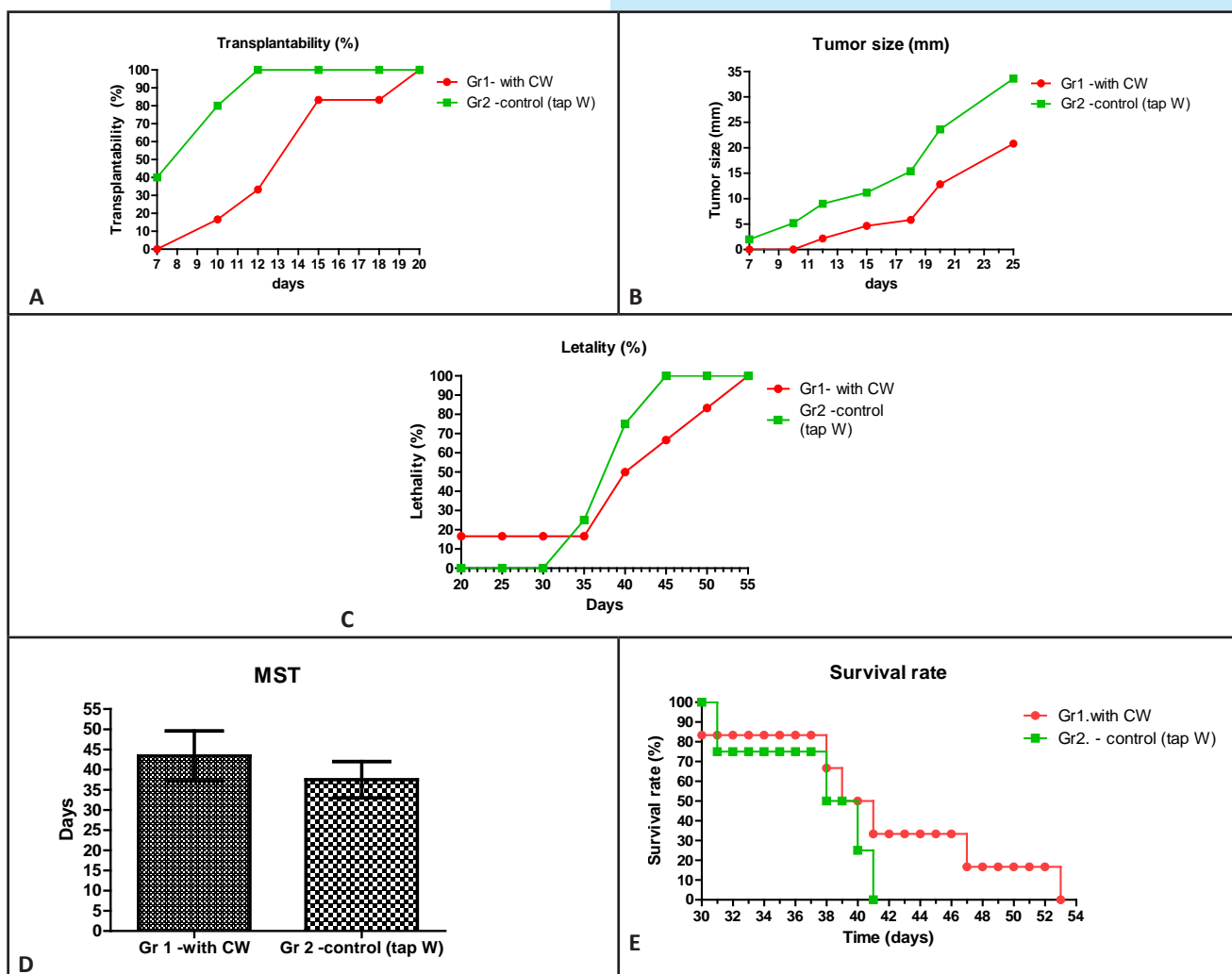
All the experiments were carried out in conformity with the ethical aspects of the European convention for protection of vertebrate animals, used for experimental and other scientific purposes (OJ L 222), and approved by the National Veterinary Medical Office in Bulgaria.

RESULTS

• Tumor growth parameters

The measured tumor growth parameters for hamsters drinking catholyte (Gr.1) and tap water (Gr.2) are shown in Fig.2.

Fig. 2. Biometric parameters of tumor growth for the hamsters from Gr.1 and Gr.2: A-transplantability in %; B- tumor size in mm; C- lethality in %; D- mean survival time (MST) in days; E - Survival rate.



Трансплантируемостта на *Graffi* тумора е проследена до 20-ти ден след туморната трансплантация (Фиг.2, А). При контролната група на 7-ми ден след трансплантацията на *Graffi* туморни клетки се палпираше подкожно уплътнение с размер около 2-3 мм при 40% от хамстерите. (Фиг.2, А, Гр.2). 80% и 100% тумори са установени съответно на 10-ти и 12-ти ден. При хамстерите от Гр.1, приемали католит, са отчетени тумори при 16.6%, 33.33%, 83.3% и 100 %, съответно на 10-ти, 12-ти, 15-ти и 20-ти ден (Фиг.2, А, Гр.1). Съответната графиката е отместена надолу и надясно по отношение на контролата.

Както се вижда от графиката на Фиг.2,А, появата на туморите е забавена при хамстерите, пиещи католит. Докато всички хамстери от Гр.2 развиха тумори на 12-тия ден, това се случи за 1/3 от хамстерите от Гр.1. Тумори при 100% от хамстерите, пиещи католит, са регистрирани на 20-тия ден (27).

Тези наблюдения позволяват да се направи следният извод:

Извод 1. При хамстерите, приемали католит, се наблюдава понижен процент на поява на тумор, в сравнение с контролната група до 20-ти ден след трансплантацията на туморни клетки.

Размерът на туморите при опитната и контролна група е проследяван регулярно в продължение на 25 дни. При контролната група хамстери (Гр.2) размерът на тумора нараства прогресивно (Фиг.2,В). Отчетените стойности са: 2.2 ± 2.73 мм на 7-ми ден, 5.2 ± 3.27 мм на 10-ти ден, 11.2 ± 3.7 мм на 15-ти ден, 23.6 ± 2.96 мм на 20-ти ден и 33.6 ± 5.3 мм на 25-ти ден от изследването. При хамстерите от Гр.1 (Фиг.2,В) се вижда изоставане в скоростта на нарастване на туморите в сравнение с контролата (Гр.2). Отчетените размери са 2.16 ± 3.048 мм, 4.66 ± 2.58 мм, 12.83 ± 5.1 мм и 20.8 ± 4.38 мм съответно на 10-ти, 15-ти, 20-ти и 25-ти ден. На 7-ми и 10-ти ден не се установи подкожно уплътнение при нито един от хамстерите, приемали католит. Графиката с размера на туморите в Гр.1 е отместена надолу и надясно от тази на контролата (Фиг.2,В), т.е. тази група показва забавяне на туморния растеж в сравнение с контролата по време на изследването. Тези наблюдения позволяват да се направи следния извод.

Извод 2. При хамстерите, приемали католит, се наблюдават значително по-малки по размер тумори, в сравнение с контролата, през целия период на наблюдение.

Данните за параметъра леталитет са представени на Фиг.2,С и показват, че след 35-тия ден смъртността при хамстерите от Гр.1 е по-ниска спрямо тази на контролната група и тази тенденция продължава до 53-ти ден от опита. 100% смъртност при контролната група е отчетена на 41-ви ден, а при опитната (Гр.1) – на 53-ти ден от изследването. Средната преживяемост на хамстерите от Гр.1 е 43.4 ± 6.89 дни, а за Гр.2 - 37.5 ± 4.51 дни. Резултатите са представени на Фиг.2,Д.

The *Graffi*'s tumor transplantability was followed up to the 20th day from the tumor transplantation (Fig.2, A). A subcutaneous packing of size of about 2-3 mm was palpating at 40% of the hamsters from the control group (Fig.2, A, Gr.2). 80% and 100% tumors were detected on the 10th and 12th day, respectively. 16.6%, 33.33%, 83.3 and 100 % of tumors were detected at the hamsters drinking catholyte on 10th, 12th, 15th and 20th day, respectively (Fig.2,A,Gr.1). The corresponding graph is displaced downward and to the right from the control's one.

As can be seen from the graph in (Figure 2A) the tumor appearance was delayed at the hamsters taking catholyte. While all hamsters from Gr.2 developed tumor on the 12th day this happened only for 1/3 of hamsters from Gr.1. 100% of hamsters receiving catholyte developed tumors on the 20th day [27].

These observations allow drawing the following conclusion.

Conclusion 1. A diminished percent of tumor appearance was observed for the hamsters drinking catholyte up to the 20th day from the tumor cells transplantation in comparison to the control group ones.

The tumor size from the experimental and control group was regularly traced out during 25 days. The tumor grows progressively at the hamsters from the control group (Fig.2, B). The measured values are as follows: 2.2 ± 2.73 mm on the 7th day, 5.2 ± 3.27 mm on the 10th day, 11.2 ± 3.7 mm on the 15th day, 23.6 ± 2.96 mm on the 20th day, and 33.6 ± 5.3 mm on the 25th day of the investigation. The speed of tumor growth at hamsters from Gr.1 is slow compared to the control group (Gr.2), as seen in Fig.2,B. The measured values are 2.16 ± 3.048 mm, 4.66 ± 2.58 mm, 12.83 ± 5.1 mm and 20.8 ± 4.38 mm on the 10th, 15th, 20th and 25th, respectively. On the 7th and 10th day no subcutaneous packing was observed at no one of hamsters drinking catholyte. The graph for the size of tumors in Gr.1 is dismissed downward and to the right relative to the control graph (Fig.2,B), i.e. this group showed an inhibition in tumor growth rate as compared to the control throughout the study.

These observations allow drawing the following conclusion.

Conclusion 2. Tumors of significantly smaller size are observed at the hamsters drinking catholyte in comparison to the control ones during the whole period of investigation.

The letality parameter data are presented in Fig.2,C. They show that the letality for the hamsters from Gr.1 is smaller relative to the letality of the control group after the 35th day and this tendency continues until the 53rd day of the trial. 100% mortality is registered for the control group on the 41st day, while for the experimental group – on the 53rd day of the study. The average survival rate for Gr.1 is 43.4 ± 6.9 days, while it is 37.5 ± 4.5 days for Gr.2. The results are shown in Fig.2,D.

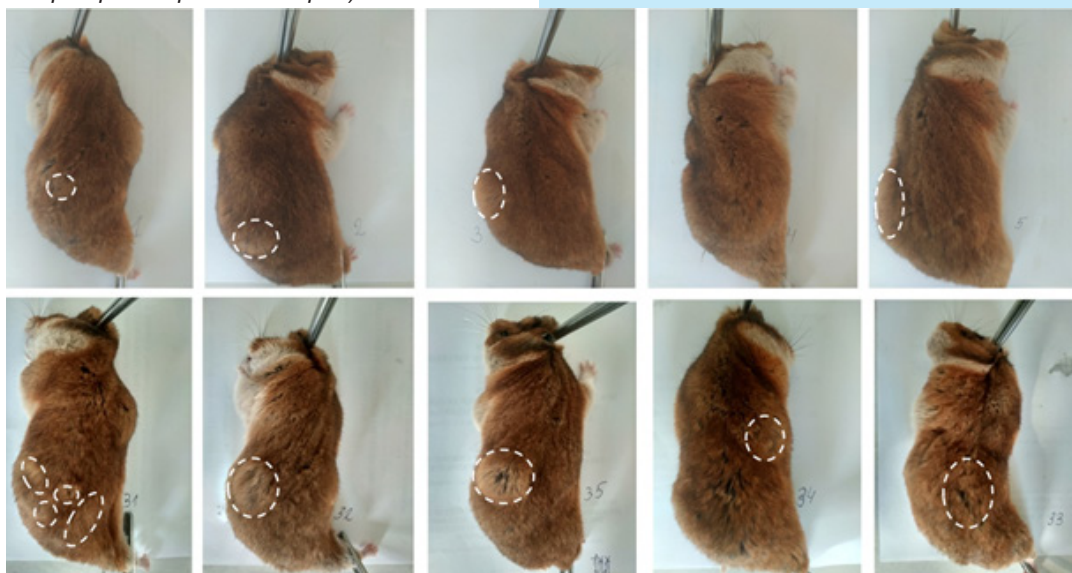
По-висока преживяемост се наблюдава при хамстерите от Гр. 1 спрямо контролната група (Гр.2). Данните са представени на Фиг.2, Е.

Отчетените стойности позволяват да се направи следният извод.

Извод 3. Приемането на католит понижава процента на смъртност след 35-ти ден от изследването, повишава средната преживяемост с около 6 дни, а преживяемостта е удължена при отделни хамстери до 53 дни спрямо контролната група.

В подкрепа на гореизложените резултати са представени фотографии на хамстери от Гр.1 и Гр.2 съответно на 10-ти (Fig.3) и 25-ти (Fig.4) ден след трансплантиране на туморите.

Фиг. 3. Снимки на хамстери от опитната и контролната група от 10-ти ден след трансплантация на тумора (Гр.1 - горен ред и Гр.2 - долен ред).



Фиг. 4. Снимки на хамстери от Гр.1 (горен ред) и Гр.2 (долен ред) от 25-ти ден след трансплантация на тумора



Higher survival rate is observed in Gr.1 relative to the control Gr.2 (Fig.2,E).

These data allow making the following inference.

Conclusion 3. The catholyte decreases the lethality percent after the 35th day of the investigation, increases the average survival rate about 6 days, and the survival rate is increased up to 53 days for some hamsters relative to the control group.

The above results are supported by the images of the hamsters from Gr.1 and Gr.2 on the 10th day (Fig.3) and 25th day (Fig.4) after the tumor transplantation.

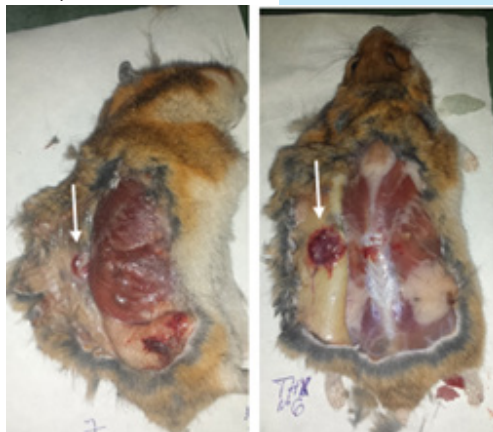
Fig.3. Images of hamsters from the experimental and control groups on the 10th day after the tumor transplantation (Gr.1 upper line and Gr.2 bottom line).

Fig.4. Images of hamsters from Gr.1 (upper line) and Gr.2 (bottom line) on the 25th day after the tumor transplantation

От Фиг. 3 и Фиг. 4 е видно, че хамстерите, приемали католит, са с по-малки по размер тумори от контролната група.

На Фиг. 5. са показани фотографии на хамстер от група 1 (лява снимка) и хамстер от група 2 (дясна снимка).

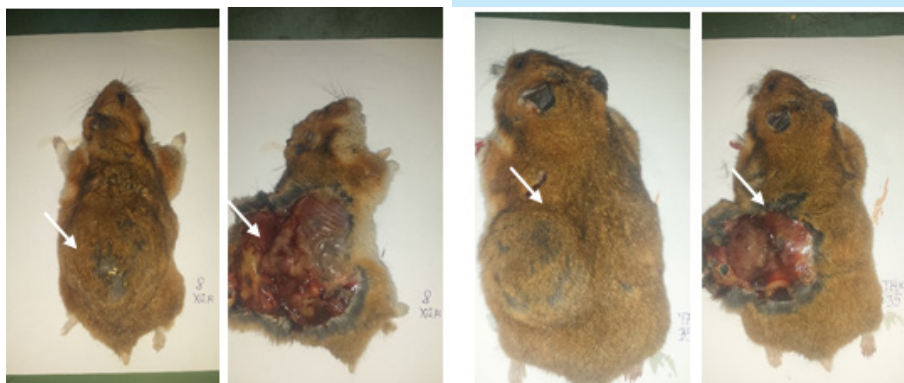
Фиг. 5. Фотография на хамстер от група 1 (лява снимка) и хамстер от група 2 (дясна снимка)



При палпиране на кожата на гърба на хамстер от група 1 на десетия ден не се опипва уплътнение, но след отпрепарирание на кожата на гърба в мястото на инжектиране на тумора се наблюдава хиперемична зона с начално туморно образувание (възелче) със сивобелезникав цвят и размер около 1мм (Фиг. 5, лява снимка). Стрелката указва мястото, където започва развитието на тумора. При палпиране на кожата на гърба на хамстер от група 2 обаче се опипва тумор с размер 8-10 мм, и след отпрепарирание на кожата на гърба се наблюдава хиперемия и тумор съставен от множество възелчета в мястото на инжектиране (Фиг. 5, дясна снимка). Стрелката указва наличието на вече развит тумор. Това води до следния извод:

Извод 4. На 10-ти ден при хамстер от група 1 се наблюдава начало на тумор с единично възелче, докато при контролната група (група 2) туморът вече се е развил и е с диаметър 10 мм, т.е. приемането на католит е забавило развитието на тумора, което е в съответствие с Извод 2.

Фиг. 6. Фотографии на хамстери от група 1 - ляв панел и хамстер от група 2 - десен панел на 25-ти ден преди и след отпрепарирание на кожата на гърба в областта на тумора.



It is visible in Fig.3 and Fig.4 that hamsters drinking catholyte have smaller tumors than that from the control group.

The Fig.5 shows photographs of a hamster from Gr.1 (left image) and a hamster from Gr.2 (right image).

Fig.5. Photographs of a hamster from Gr.1 (left image) and a hamster from Gr.2 (right image).

When palpating the skin on the back of a hamster from Gr.1 no firmness is detected on the 10th day, but after the skin on the back in the spot of injection is excised a hyperemic area with initial tumor formation (knot) of a grayish color and size about 1mm is noticed (Fig. 5, left image). The arrow points at the place where the tumor's development begins. However, when palpating the skin on the back of a hamster from Gr.2, a tumor of size about 8-10mm is detected, and after the back's skin excise a hyperemia and a tumor consisting of many knots is noticed in the spot of injection (Fig.5, right image). The arrow points at the already developed tumor. This makes possible the following inference.

Conclusion 4. Beginning of a tumor development consisting of a single knot is noticed at a hamster from Gr.1 on the 10th day, while at a control hamster (Gr.2) the tumor is already developed and has a size of 10mm, i.e. the use of catholyte has hampered tumor development, which is in correspondence with Conclusion 2.

Fig. 6. Images of hamsters from Gr.1 – left panel and Gr.2 – right panel taken before and after excise of the skin on the back in the area of the tumor on the 25th day.

При оглед на гърба на хамстерите от група 1 (ляв панел) и група 2 (десен панел) на 25-ти ден след трансплантация на туморни клетки се наблюдават подкожни, овални по форма тумори с размер около 25-28 мм. Подобна е картината след отпрепарирание на кожата на гърба – наблюдава се туморна формация с типична за този вид тумор неравна повърхност, сивобелезникав цвят, с хеморагични зони при двата хамстера. Оттук може да се направи следният извод:

Извод 5. Независимо от наблюдаваното различие в размера на тумора в ранния времеви интервал на изследване (Фиг.5), на 25-ти ден след трансплантиране на туморните клетки при хамстерите от двете групи не се наблюдават значими различия в размера на тумора (Фиг.6).

• **Хематологични показатели**

Данните за хематологичните показатели са представени в Таблица 1.

Таблица 1. Кръвни показатели 10-тия и 25-тия ден от изследването

Табл.1. Blood parameters on the 10 th /25 th day of study					
Parameters	Units	Tumor (Catholyte)	Tumor (Tap water)	Healthy (Catholyte)	Healthy (Tap water)
WBC (Leukocytes)	x10 ⁹ /L	3.8/ 47.9	5.7/2.9	6.8/5.8	2.4/2.1
Lymph	x10 ⁹ /L	2.2/38.1	0.7/0.5	5.6/2.1	1.4/1.2
Mon	x10 ⁹ /L	0.2/2.3	0.5/0.2	0.2/0.3	0.1/0.1
Gran	x10 ⁹ /L	1.4/ 7.5	4.5/2.2	1.0/3.4	0.9/0.8
Lymph %	%	58.3/79.5	12.8/16.5	81.4/35.5	58.8/56.3
Mon%	%	6.0/4.9	8.5/7.3	3.3/5.2	5.7/5.1
Gran%	%	35.7/ 15.6	78.7/76.2	15.3/59.3	35.5/38.6
RBC (Erythrocytes)	x10 ¹² /L	3.05/2.95	4.77/5.58	4.7/7.98	4.25/5.36
HGB (Haemoglobin)	g/ L	67/83	80/104	85/137	89/ 92
HCT (Hematocrit)	L/L	0.165/0.204	0.231/0.325	0.267/0.445	0.226/0.304
MCV (Mean red blood cell volume)	fl	54.2/69.2	48.5/58.3	57.0/55.8	53.4/56.9
MCH (Average HGB content in erythr)	pg	21.9/28.1	16.7/18.6	18.0/17.1	20.9/17.1
MCHC(mean conc of Hb)	g/ L	406/406	346/320	318/307	393/302
RDW	%	12.6/22.9	14.1/14.0	15/11.7	12.8/16.1
PLT(Platelets)	x10 ⁹ /L	132/491	883/537	250/488	306/456
MPV(mean volume of platelets)	f/L	6.1/7.2	4.9/5.6	5.4/4.5	5.1/5.7
PDW	%	19.8/19.8	17.9/18.3	18.9/17.0	17.7/19.3
PCT	%	0.080/ 0.353	0.432/300	0.135/0.219	0.156/0.259

Първото число в колони от 3 до 6 е резултат за съответния параметър, получен на 10-ти ден след трансплантация на туморни клетки и 20-ти ден от приемането на католит. Второто число представлява резултата, получен на 25-ти ден след трансплантация на туморни клетки и 35-ти ден от приемането на католит.

От тези резултати произтичат следващите изводи.

Извод 6. Развитие на експерименталния *Graffi* миелоиден тумор в хамстерите повлиява различно двете основни подпопулации на белите кръвни клетки – гранулоцити, неутрофили и лимфоцити (4-ти стълб).

When observing the hamster’s back from Gr.1 (left panel) and Gr.2 (right panel) on the 25th day after transplantation of tumor cells, subcutaneous, oval tumors of size about 25-28mm are detected. Similar is the situation after excise of the skin on the back – a tumor formation of uneven surface, grayish color, with hemorrhagic areas typical for this kind of tumor, is observed. Thus, the following conclusion could be drawn.

Conclusion 5. Regardless of the observed difference in the tumor size at the early stage of the investigation (Fig.5), on the 25th day after the transplantation of tumor cells no significant differences in the tumor size are observed (Fig.6).

• **Hematological parameters**

Data for hematological parameters are shown in Table 1.

Table 1. Blood parameters on 10th and 25th day of study

The first number in the columns from 3 to 6 is the result for the corresponding parameter obtained on the 10th day after transplantation of tumor cells and the 20th day from catholyte drinking. The second number represents the result obtained on the 25th after transplantation of tumor cells and 35th day of catholyte drinking.

The following inferences stem from these results.

Conclusion 6. The development of experimental *Graffi* myeloid tumor in hamsters influenced diversely the two main WBC subpopulations – neutrophil granulocytes and lymphocytes (column 4).

Извод 7. Значително увеличение на белите кръвни клетки, броя и процента на гранулоцитите, както и значителното намаляване на броя и процента на лимфоцитите се наблюдават при хамстерите с *Graffi* миелоиден тумор (група 2, стълб 4) и Фиг. 7. Тези ефекти са добре изразени на 10-тия ден и са увеличени на 25-тия ден. Третирането с католит като вода за пиене на хамстерите тумороносители подобри стойностите на тези параметри по време на изследването (група 1, стълб 3) и Фиг. 7.

Статистическа значимост на разликите в средните стойности на кръвните параметри

Резултатите от сравнението на кръвните параметри за група 1 и група 2, за които е установена значима разлика, са показани в Таблица 2.

Таблица 2. Значима разлика в кръвните параметри на група 1 и група 2

Parameter	Lymp%	Mon%	Gran%	RBC	MCHC	PDW
α	0.05	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05

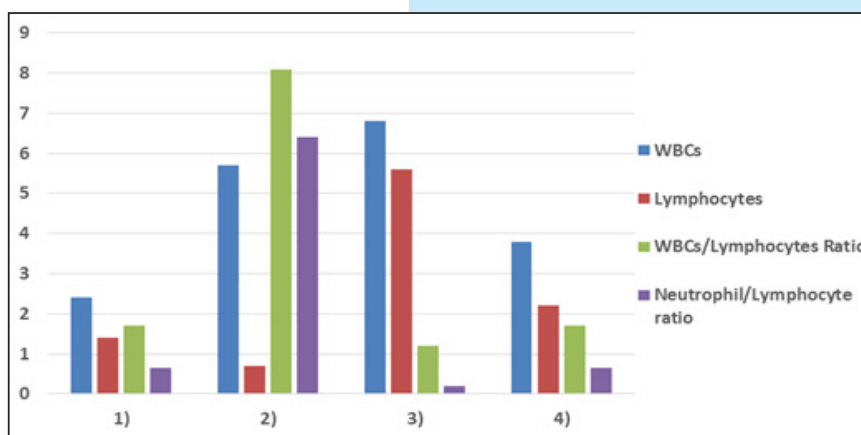
Статистическа значимост на разликите в средните стойности е установена за показаните в Таблица 2 6 кръвни параметъра, като за 5 от тях достоверността на извода е по-висока от 95%. Единствено за процента на моноцитите достоверността на извода е между 90% и 95%.

• **Хематометрични индекси**

Въз основа на хематологичните стойности на белите кръвни клетки (WBC), лимфоцитите и неутрофилите, са изчислени хематометричните индекси WBC/LR (отношение на белите кръвни клетки към лимфоцитите) и NLR (отношение на неутрофилите към лимфоцитите).

И двата индекса са значително увеличени при хамстерите тумороносители, пиещи чешмяна вода и значително намалени при хамстерите, пиещи католит. В този случай получените стойности са близки до съответните стойности при здрави хамстери. Разликите в хематологичните параметри и хематометричните индекси при различните групи са показани на Фиг. 7.

Фиг. 7. Брой на левкоцити и лимфоцити ($\times 10^9 /L$) и отношение WBC/LR на 10-тия ден: 1) контроли; 2) нетретиранни хамстери тумороносители; 3) здрави хамстери, пиещи католит; 4) хамстери тумороносители, пиещи католит.



Conclusion 7. Significantly elevated WBC, granulocyte count and percent, as well as significant reduction of lymphocyte count and percent are observed in the *Graffi* myeloid tumor-bearing hamsters (Gr.2, column 4) and Fig.7. These effects are well expressed on the 10-th day, and are profound on the 25-th day. The treatment of tumor bearing animals with catholyte as drinking water improved the values of same parameters during the investigation (Gr.1, column 3) and Fig.7.

Statistical significance of the differences between the average values of blood parameters

Results from the comparison of blood parameters from Gr.1 and Gr.2 where a significant difference is obtained are shown in Table 2.

Table 2. Significant difference between blood parameters of Gr.1 and Gr.2

Statistical significance of the differences between the average values is observed for the 6 blood parameters shown in the Table 2. The reliability of the conclusion for 5 of them is higher than 95% and only for monocytes it is between 90% and 95%.

• **Hematometric indices**

Based on haematological values of the white blood cells (WBC), lymphocytes and neutrofilis, the hematometric indices WBCs/LR (White blood cells to Lymphocyte ratio) and NLR (Neutrophil to Lymphocyte ratio) are calculated.

Both WBCs/LR and NLR indices are strongly elevated in tumor-bearing hamsters taking tap water and highly reduced in hamsters taking catholyte water. In this case the obtained values are similar to the corresponding values of healthy hamsters. The differences in hematological parameters and hematometric indices for different groups are shown in Fig.7.

Fig. 7. Leukocytes and Lymphocytes count ($\times 10^9 /L$), and WBCs/LR on the 10th day: 1) Controls; 2) Untreated tumor-bearing hamsters; 3) Healthy hamsters drinking catholyte; 4) Tumor-bearing hamsters drinking catholyte.

Тези данни водят до следния извод:

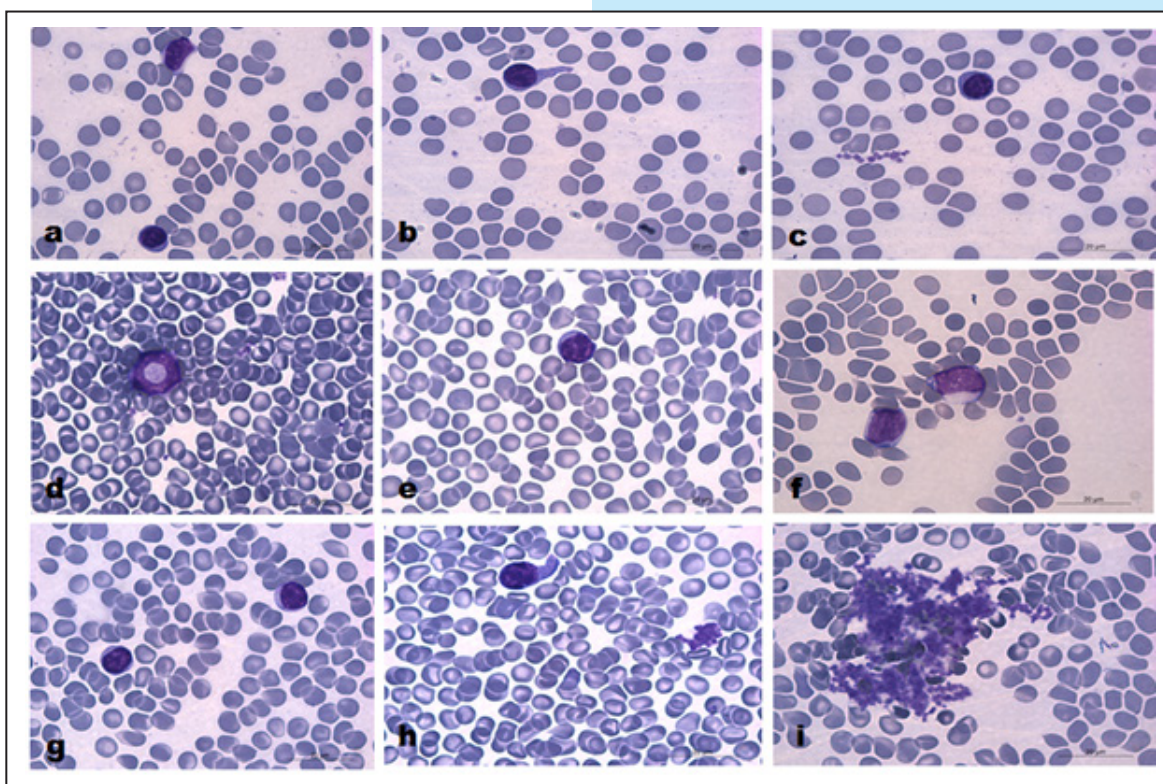
Извод 8. Значително увеличен брой на левкоцити и отношението гранулоцити/неутрофили се получава при нетретираните *Graffi* миелоиден туморносители хамстери (група 2). Едновременно, значително намаление на броя на лимфоцитите е получено при тях. Допълнително се наблюдава, че католитът повлиява (увеличава) някои тромбоцитни (PLT) стойности както при контролните, така и при експерименталните животни (Таблица 1, PLT, MPV и PDW).

Получените хематологични резултати са потвърдени и от цитологичното изследване на тромбоцитите в натривките от периферната кръв на хамстерите, където се забелязват клъстери от активизирани тромбоцити – по-съществено при животните – туморносители (Фиг. 8, i).

• **Цитологично проучване**

Изображения от кръвни натривки са показани на Фиг. 8.

Фиг. 8. Изображения от кръвни натривки: горен ред – здрави хамстери, третирани с католит; среден ред – хамстери туморносители, пиещи чешмяна вода; долен ред – хамстери туморносители, пиещи католит. (Оцветяване по May Gruenwald Giemza, обектив X 100).



В периферната кръв на здрави хамстери, пиещи католит, се наблюдават активирани лимфоцити с голям цитоплазмен израстък, моноцити и тромбоцити (Фиг. 8 – a,b,c – горен ред).

These data lead to the following inference:

Conclusion 8. Significantly elevated leucocytes count and granulocyte/neutrophil ratio are obtained in the untreated *Graffi* myeloid tumor-bearing hamsters (Gr.2). Simultaneously, significant reduction of the lymphocyte number was evaluated for them. It is additionally observed that the catholyte influenced (elevated) some thrombocytes PLT values in both control and experimental animals (Table 1, PLT, MPV and PDW).

The obtained hematometric results are confirmed by our cytological study on thrombocytes in the peripheral blood smears of hamsters where one could notice clusters of activated thrombocytes – more pronounced at tumor-bearing animals (Fig.8, i).

• **Cytological study**

Images of blood smears are shown on Fig. 8.

Fig. 8. Images of blood smears as follows: upper line - healthy hamster treated with catholyte; middle line - tumor-bearing hamster (control) drinking tap water; bottom line -tumor-bearing hamster treated with catholyte. (May Gruenwald Giemza staining. Objective X 100).

In the peripheral blood of healthy hamster, taking catholyte, activated lymphocytes with a large cytoplasmic pseudopode (ptotrusion), monocytes and thrombocytes are observed (Fig. 8 –a,b,c - upper line).

Атипични миелоидни клетки и бластоподобни клетки в периферната кръв на хамстери с Graffi миелоиден тумор са наблюдавани на 10-тия ден от инжектирането им. Атипични незрели гранулоцити с периферно локализиран пръстенообразни ядра и еузонофилни гранули в централната част на цитоплазмата могат да се видят на Фиг. 8 – d,e,f – среден ред.

При хамстерите тумороносители, третирани с католит, се забелязват атипично активирани лимфоцити и групи от тромбоцити в периферната кръв. Лимфоцитите при тези хамстери, макар и атипични, показват характерни признаци на активиране като при здравите животни (Фиг. 8 –g,h,i – долен ред).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведения експеримент е изследвано влиянието на активираната вода католит върху развитието на *Graffi* тумор, имплантиран на хамстери, при което е установено следното:

- Наблюдавано е известно забавяне в нарастването на тумора и увеличение на преживяемостта.
- Получена е значима разлика в стойностите на някои от кръвните параметри.
- Регистрирани са активирани лимфоцити с малък и среден размер в периферната кръв на здрави хамстери, третирани с католит (Фиг. 8 - a,b,c). Същият биологичен феномен е установен частично и в периферната кръв на заразени с тумор животни, третирани с католит (Фиг. 8 -g,h). В сравнение с активираните имуноцити при здрави хамстери тумороинфилтрираните клетки (TILs) при тумороносителите са по-скоро атипични и недостатъчно активирани (или деактивирани в предаптозен или апоптозен стадий).
- Появата на така наречените бластоподобни клетки (Фиг. 8 –f) е свързана с разпространението на неопластичната болест и би могло да бъде установено предварително в натривките от периферна кръв на нетретирани животни – тумороносители (24).
- Тези резултати корелират с промените в хематометричните индекси WBCs/LR и NLR, получени за двете групи, третирани и нетретирани хамстери-тумороносители.
- Увеличеният брой на тромбоцитите може да служи като неблагоприятен показател за раковоболни пациенти, имайки предвид високия риск от тромбоза и емболия. От друга страна католитът може да бъде полезен в случаите на тромбоцитопения, но не и при тромбоцитоза, където използването на католит не е препоръчително.
- Това проучване допълнително потвърждава ролята на WBC хематометричните показатели при диагностицирането и прогнозирането на рак.

Atypical myeloid cells and blast-like cells in the peripheral blood of Graffi myeloid tumor-bearing hamsters are observed on the day 10th from tumor inoculation. Atypical immature granulocyte with peripherally localized ring-shaped nucleus and eosinophile granules - in the central part of cytoplasm could be seen in Fig. 8 –d,e,f - middle line.

In Graffi tumor-bearing hamsters, treated with catholyte atypically activated lymphocytes and cluster of PLTs in the peripheral blood smear are noticed. Lymphocytes from these hamsters, although atypical, show characteristic signs of activation as in healthy animals (Fig. 8 –g,h,i - bottom line).

CONCLUSION

The influence of catholyte water on the development of *Graffi* tumor implanted in hamsters was assessed during the experiment and following was specified.

- Some delay in tumor growth and increased survival rate were obtained.
- Significant differences in some of the blood parameters were noticed.
- Activated small and medium-size lymphocytes in the peripheral blood of healthy hamsters treated with catholyte, instead of tap-water (Fig.8 - a,b,c) were registered. The same biological phenomenon was partially evaluated in the peripheral blood of tumor-bearing animals, treated with catholyte (Fig.8-g,h). In comparison to the activated immunocytes in healthy hamsters, the tumor-infiltration cells (TILs) in the tumor-bearing animals are rather atypical and insufficiently activated (or deactivated in a pre-apoptotic or apoptotic state).
- The appearance of the so-called blast-like cells (Fig.8 -f) is related to the neoplastic disease dissemination and could be earlier obtained in the peripheral blood smears of untreated tumor-bearing animals [24].
- These results correlate with changes in WBCs/LR and NLR hematometric indices obtained in the two experimental groups of treated and untreated tumor-bearing hamsters.
- The elevated thrombocytes count could be unfavorable predictor in cancer patients, having in view the high risk of thrombogenesis and embolism. On the other hand, the catholyte could be useful in cases with thrombocytopenia, but not in thrombocytoses, where catholyte application is not recommended.
- This study further strengthens the role of WBC-hematometric indices in diagnosis and prognosis of cancer.

- Католитът при нашия експериментален модел може да подобри TILs клетъчния имунитет (влияние върху имуномодулирането и имуностимулирането).

Първият основен извод е, че развитието на експериментален *Graffi* миелоиден тумор при хамстери се повлиява по различен начин при двете основни WBC субпопулации -преимуществено неутрофили и лимфоцити. Тези противоположни ефекти, добре изразени на 10-тия ден, са увеличени на 25-тия.

Получените експериментални резултати подсказват, че третирането с католит на хамстери-тумороносители привежда същите хематологични индекси до нормални стойности. По такъв начин нашият втори основен извод е, че католитът има позитивно въздействие върху основните хематологични индекси при тумороносители, например отношенията за WBCs/LR и NLR на 10-тия ден (Таблица 1) са WBCs/LR = 1.71 при здрави хамстери, 1.72 - при тумороносители, третирани с католит и 8.14 - при нетретирани тумороносители, както и NLR = 0.64 при здрави хамстери, 0.64 при тумороносители, третирани с католит и 6.42 при нетретирани тумороносители. Всичко това показва благоприятното влияние на католита върху хематопоезата както в случаите на тумороносители, така и при здрави животни.

Получените резултати водят към общото заключение, че католитът може да бъде използван като поддържаща щадяща терапия към лъчетерапията и химиотерапията (29, 30).

Нашето пионерно проучване в тази област изисква по-нататъшно експериментално и клинично изследване.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Keutsch, F. N. and Saykally, R. J. (2001) Water clusters: Untangling the mysteries of the liquid, one molecule at a time, PNAS, 98 (19): 10533–10540.
2. Ignatov, I., Mosin, O. V. (2013) Structural Mathematical Models Describing Water Clusters, Journal of Mathematical Theory and Modeling, 3 (11): 72-87.
3. Prilutsky, V. I., V.M. Bakhir, (1997) Electrochemically Activated Water: Anomalous Properties, Mechanism of Biological Action, All Russian Scientific Research and Experimental Institute of Medical Engineering (VNIIMT), 1: 124. (in Russian).
4. Ignatov, I., Mosin, O.V., Kirov, P. (2016) Matematical Model of Kangen Water® Biophysical and Biochemical Effects of Catholyte, Advances in Physics Theories and Applications, 51, 33-55.
5. Ignatov, I., Karadzhov, S., Gluhchev, G., Yakimov, I. (2018) Electromagnetically Activated Water - Properties and Effects, Bulgarian Journal of Public Health, 10 (4): 63-69.
6. Ignatov, I., Karadzhov, S., Atanasov, A., Ivanova, E., Mosin, O. V. (2014) Electrochemical Aqueous Sodium Chloride Solution (Anolyte and Catholyte) as Types of Water. Mathematical Models. Study of Effects of Anolyte on the Virus of Classical Swine Fever Virus, Journal of Health, Medicine and Nursing, 8: 1-28.

- Catholyte in our experimental model could improve TILs cellular immunity (immunomodulating and immunostimulating influence).

So, the first conclusion is that the development of experimental *Graffi* myeloid tumor in hamsters is influenced in different way at the two main WBC subpopulations predominantly neutrophils and lymphocytes. These diverse effects are well expressed on the 10th day, and are profound on the 25th day.

The obtained experimental results suggest that the treatment of tumor-bearing animals with catholyte sets the hematometric indices to the normal values. Thus, our second conclusion is that the catholyte has a positive impact on the main hematometric indices e.g. the ratios WBCs/LR and NLR on 10th day (Table 1) are: WBCs/LR = 1.71 for healthy hamsters, 1.72 for tumor-bearing ones, treated with catholyte, and 8.14 for a tumor-bearing, untreated animals, as well as NRL = 0.64 for healthy hamsters, 0.64 for tumor-bearing, treated with catholyte, and 6.42 for tumor-bearing, untreated animals, respectively. All this points to the favorable influence of catholyte on the hematopoiesis both in case of tumor-bearing animals, and healthy ones.

The obtained results lead to the general conclusion that catholyte could be used as a supporting non-invasive therapy to other cancer therapies as radiotherapy and chemotherapy [29, 30].

However, our pioneer study in this field needs further experimental and clinical investigations.

7. Vassileva, P., Voykova, D., Ignatov, I., Karadzhov, S., Gluhchev, S., Ivanov, N., Mehandjiev, D. (2019) Results from the Research of Water Catholyte with Nascent (Atomic) Hydrogen, Journal of Medicine, Physiology and Biophysics, 52: 7-11
8. B. Alberts et al.: Molecular Biology of the Cell 3rd ed. (1994).
9. Shirahata, S. (2000) Reduced Water for Prevention of Diseases, Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects, 25-30.
10. Gluhchev, G., Ivanov, N. (2014) Electrochemically Activated Water, J. of Ecological Engineering and Environment Protection, 2: 68-73
11. Shirahata, S., Hamasaki, T., Teruya, K. (2012) Advanced Research on the Health Benefit of Reduced Water, Trends in Food Science & Technology, 23:124-131
12. Kokichi H., Dongxu S., R., Lawrence, Y. Kamitani, Fernandes G. (2004) The Mechanism of the Enhanced Antioxidant Effects Against Superoxide Anion Radicals of Reduced Water Produced by Electrolysis, Biophysical Chemistry, Vol. 107: pp. 71-82
13. Lee, M-Y., Kim.-K., Ryoo, K.-K et al. (2006) Electrolyzed-reduced water protects against oxidative damage to DNA, RNA and protein, Applied Biochemistry and Biotechnology Vol. 135, 133-144.

14. Komatsu, T., Kabayama, S., Hayashida, A et al. (2001) Suppressive Effect of Electrolyzed Reduced Water on the Growth of Cancer Cells and Microorganisms, In E. Lindner-Olsson, 15. Kyu-Jae Lee, Seung-Kyu, Jae-Won, Gwang-Young et al., (2004) Anticancer Effect of Alkaline Water, Korea.
16. Ye, J., Li, Y., Hamasaki, T., Komatsu, N. et al. (2008) Inhibitory Effect of Electrolyzed Reduced Water on Tumor Angiogenesis, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 31:19-26.
17. Gluhchev, G., Mehandjiev, D., Ignatov, I., Karadzhev, S., Pesheva, Y., Atanasov, A. (2018) Water Electrolysis - Processes in Catholyte and Anolyte Results with Differential Non-equilibrium Water Spectrum, European Journal of Medicine, 6 (1): 3-12.
18. Zvetkova E., Fuchs, D., 2017 – Medical Significance of Simultaneous Application of Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and Neopterin as Diagnostic Biomarkers in Clinical Practice, Pteridines, 28 (3-4):133-140.
19. Hirahara N. et al. (2016) Prognostic Values of Hematological Parameters in Patients with Esophageal Squamous Carcinoma, Int. J. Clin. Oncology, 21(5), 909-919.
20. Azab B. et al. (2013) Pretreatment Neophil/lymphocyte Ratio is Superior to Platelet/lymphocyte Ratio as a Predictor of Long-term Mortality in Breast Cancer Patients, Med. Oncol., 30, 2013, 432
21. Jia W. et al. (2015) Neutrophil-to-lymphocyte Ratio is Superior to the Lymphocyte –to-Monocyte Ratio for Predicting the Long Term Survival of Triple Negative Breast Cancer Patients, PlosOne, 10(11).
22. Dezayee, Z.M.I., Al-Nimer, M.S.M. (2016) The clinical importance of measurement of hematological indices in the breast cancer survival, World J Oncol, 7 (1), 1-4
23. Qin Y-y et al. (2018) Red Blood Cell Distribution Width, Mean Platelet Volume and Cancer Antigen-125 as Inflammatory Markers in Differential Diagnosis of Ovarian Cancer., J Ovarian Res, 2018 doi:
24. Toshkova R. (1995) Attempts for Immunomodulation in Hamsters with Transplanted Myeloid Tumor, Previously Induced by Graffi Virus, Bulgarian Academy of Sciences, PhD Dissertation, Sofia.
25. Zvetkova E. (2006) F.140. Quantitative Reduction in the RNP-Contents of Peripheral Blood Lymphocytes in Cancer Patients. Conference: 6th Annual Meeting of the Federation-of-Clinical-Immunology-Societies Location: San Francisco, CA Date: JUN 07-11, Clinical Immunology: 119:S100.
26. Toshkova, R., Ignatov, I., Zvetkova, E., Gluhchev, G., Drossinakis, Ch. (2019) Bioinfluence with Infrared Thermal and Electromagnetic Fields as a Therapeutic Approach of Hamsters with Experimental Graffi Myeloid Tumor, Journal of Natural Sciences Research, 9 (4): 1-11.
27. Toshkova, R., Ignatov, I., Zvetkova, E., Gluhchev, G. (2019) Effects of Catholyte Water on the Development of Experimental Graffi Tumor on Hamsters, Cells&Cellular Life Sciences Journal, 4 (1): 000140
28. Toshkova, R., Ignatov, I., Zvetkova, E., Gluhchev, G. (2019) Effects of Catholyte Water on the Development of Experimental Graffi Tumor on Hamsters, European Journal of Medicine, 7 (1): 45-56.
29. Ignatov, I., Toshkova, R., Zvetkova, E., Gluhchev, G. (2019) Research of Catholyte Water on Experimental Graffi Tumor on Hamsters. Kangen Device for Catholyte Water, Cancer Stem Cell, Epidemiology and Surgery, Seoul, 25.
30. Ignatov, I., Gluhchev, G. (2019) Effects of Electrochemically Activated Water Catholyte and Anolyte on Human Health, 8th World Congress on Immunology, Pulsus, London, (3): 12-13

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Георги Глухчев
 Институт по информационни и комуникационни технологии
 Българска академия на науките (БАН)
 Ул. „Ак. Г. Бончев“, бл.2
 София 1113
 e-mail: gluhchev1944@abv.bg

Address for Correspondence:

Assoc. Prof. Georgi Gluhchev
 Institute of Information and Communication Technologies
 Bulgarian Academy of Sciences
 2, “Acad. G. Bonchev” Str.
 Sofia 1113
 e-mail: gluhchev1944@abv.bg

ОЦЕНКА НА СРАВНИТЕЛНАТА ЕФИКАСНОСТ НА СЕКВЕНИРАНЕТО ОТ СЛЕДВАЩО ПОКОЛЕНИЕ СПРЯМО СТАНДАРТНИТЕ ДИАГНОСТИЧНИ ТЕСТОВЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ

Радослава Митова¹, Славейко Джамбазов¹, Георги Славчев¹, Тони Веков²

¹ HTA Ltd – София

² Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен

ASSESSMENT OF COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF NEXT GENERATION SEQUENCING VERSUS STANDARD DIAGNOSTIC TESTS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Radoslava Mitova¹, Slaveiko Djambazov¹, Georgi Slavchev¹, Toni Vekov²

¹ HTA Ltd – Sofia

² Faculty of Pharmacy, Medical University of Pleven

РЕЗЮМЕ

Обосновка: В ерата на персонализираната медицина възниква нуждата от по-задълбочено разбиране на рака и оптимизиране на неговата диагностика. С въвеждането на секвенирането от следващо поколение (NGS) оценката на различията в методите за туморно профилиране придобива все по-голяма важност, тъй като обуславя избора на адекватни и нови терапии.

Цел: Да се оцени и сравни ефикасността на NGS спрямо стандартните диагностични тестове при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД).

Методи: Проведено е търсене в базите данни PubMed и Cochrane, в резултат на което са идентифицирани релевантни клинични проучвания и данни от реалната практика. В последващия анализ са включени онези от тях, които оценяват сравнителната ефикасност на NGS.

Резултати: Проучванията демонстрират по-голямата ефикасност на NGS спрямо стандартните тестове. Тя се изразява в открити алтерации при пациенти, които са с отрицателен резултат от предходно не-NGS тестване, в повлияване върху терапевтичната стратегия, подобрените клинични резултати, както и в по-високата предиктивна стойност на NGS.

Заключение: NGS не само дава ново познание за генетичната архитектура на НДРБД, но и разкрива възможности за оптимизиране на неговата диагностика, процеса на вземането на терапевтични решения, за подобряване на преживяемостта и качеството на живот на пациентите.

Ключови думи: ефикасност, секвениране от следващо поколение, NGS, недребноклетъчен рак на белия дроб, персонализирана медицина

ABSTRACT

Background: In the era of personalized medicine, there is a need of a more consistent understanding of cancer and optimizing its diagnosis. With the introduction of Next Generation Sequencing (NGS), the assessment of differences in tumor profiling methods has become increasingly important as it determines the choice of adequate and novel therapies.

Aim: The aim of this review was to assess and compare the efficacy of NGS versus standard diagnostic testing in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: A literature search in the databases PubMed and Cochrane databases resulted in the identification of relevant clinical trials and actual practice data. In subsequent analysis included are those findings that assess the comparative efficacy of NGS.

Results: Results: Studies have shown greater NGS efficacy than standard tests. It is expressed in the detected alterations in patients who have a negative result from the previous no-NGS testing, in influencing therapeutic strategy, improved clinical outcomes, and in the higher predictive value of NGS.

Conclusion: NGS not only gives new knowledge of the genetic architecture of NSCLC, but also opens up possibilities for optimizing its diagnostics, the process of therapeutic decision-making to improve the survival and quality of life (QoL) of patients.

Keywords: Efficacy, Next-Generation Sequencing, Non-Small Cell Lung Cancer, Personalized medicine

ВЪВЕДЕНИЕ

В ерата на персонализираната медицина от съществено значение за избора на най-подходящата терапия на онкологичните заболявания са диагностичните тестове, оценяващи молекулярния статус на туморите. Всички те са с регулаторен статут на ин витро диагностични медицински изделия (1). В сегашната клинична практика за стандарт се приемат тестовете за откриване в единични гени на генетични алтерации, с които се характеризира определен тип карцином. Методите за оценка на специфични онкогенни маркери обаче дават ограничен поглед върху цялостния геномен статус и потенциалните опции за лечение. С нарастване на броя и многообразието на терапевтично релевантните мутации, асоциирани с рака, възниква нуждата от по-задълбочено разбиране на това сложно и многофакторно състояние и оптимизиране на неговата диагностика. Революционна стъпка в тази посока бележи въвеждането на технологията секвениране от следващо поколение (NGS). Тя позволява едновременното секвениране на множество ДНК фрагменти в стотици гени (2). NGS е от особено значение при карциноми с висока хетерогенност, какъвто е недробноклетъчният рак на белия дроб (НДРБД) (3,4).

Разбирането на различията в методите за туморно профилиране придобива все по-голяма важност, тъй като то обуславя избора на адекватни и нови таргетни и имунотерапии.

ЦЕЛ

Целта на настоящия обзор е да се оцени и сравни ефикасността на секвенирането от следващо поколение (NGS) и стандартните диагностични тестове при пациенти с недробноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

През септември 2019 г. е проведено търсене в базите данни PubMed и Cochrane. След отпадане на дублиращите се цитирания е извършено скриниране по заглавие и абстракт, а след това е извършен преглед на публикациите с пълен текст. За да се идентифицират допълнителни публикации, които отговарят на критериите за включване в анализа, са прегледани също списъците с използвана литература на публикациите.

РЕЗУЛТАТИ

Докато конвенционалните Hotspot генетични панели се фокусират върху ограничени генни участъци или само определени видове алтерации, с NGS могат да се идентифицират с висока чувствителност и специфичност всички

INTRODUCTION

In the era of personalized medicine, essential to choosing the most appropriate cancer therapy are diagnostic tests that evaluate the molecular status of individual tumors. All of them have the regulatory status of in vitro diagnostic medical devices (1). In current clinical practice, the tests for detection of genetic alterations in single genes, characterizing individual carcinoma types, are considered a standard. However, the assays for evaluation of specific oncogenic markers provide only a limited view of the whole genome landscape and the potential therapeutic options. As the number and diversity of therapeutically relevant mutations associated with cancer increase, there is a need for deeper understanding of this complex and multifactorial condition and optimizing its diagnostic approaches. A revolutionary step in this direction has been marked by the introduction of the technology Next Generation sequencing (NGS). It enables the parallel sequencing of multiple DNA fragments across hundreds of genes (2). NGS is of particular significance in cancers with high heterogeneity, such as Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) (3,4).

Understanding the differences between tumour profiling methods is becoming increasingly important since it endorses the choice of adequate and new targeted and immunotherapies.

AIM

The aim of this review was to assess and compare the efficacy of Next-generation sequencing (NGS) versus standard diagnostic testing in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

MATERIALS AND METHODS

A literature search in the databases PubMed and Cochrane was undertaken in September 2019. After removing the duplicates, publications were scanned by title and abstract, then a full-text review for relevance was performed. The reference lists of the retrieved publications were also reviewed in order to identify additional studies, which met the criteria for inclusion in the analysis.

RESULTS

While conventional Hotspot gene panels are focused on limited regions of genes or only selected types of alterations, NGS can detect with high sensitivity and specificity all classes of alterations even in small

класове алтерации, дори при използване на малки проби с ниско туморно съдържание. По този начин се предоставя повече генетична информация, като се намалява нуждата от повтарящи се инвазивни биопсии и отнемачи време тестове (5).

NGS предоставя възможност за откриване на клинично релевантни алтерации дори при пациенти, които имат отрицателни резултати при предходно не-NGS тестване (6). Оценка на приложимостта в клиничната практика на базирано на хибридизация NGS (hybrid capture (HC)-based NGS) при пациенти с НДРБД и белодробен аденокарцином показва, че до 50% от клинично релевантните генетични алтерации са пропуснати без допълнителен FISH, когато ДНК е анализирана само с Hotspot (7). В условията на клинични проучвания с NGS са открити ALK пренареждания при 35% (11 от 20) от пациентите с НДРБД, които са с отрицателен резултат от предходно тестване за ALK с FISH (Ali SM et al. 2016) (8), както и EGFR екзон 19 алтерации при 17% (12 от 71) от пациентите с НДРБД, които са с отрицателен резултат от предходно тестване за EGFR с Hotspot панел (Schrock AB et al. 2016) (9). В клинично проучване (Drilon A et al. 2015) (10), включващо пациенти с белодробен аденокарцином, чийто тумор при предходно не-NGS тестване е с отрицателен резултат за алтерации в 11 гена, с NGS са идентифицирани клинично релевантни генетични алтерации при 26% (8/31) от пациентите; 7 от тях получават или са кандидати за таргетна терапия. При 39% (12/31) от пациентите е открита генетична алтерация, за която е наличен таргетен агент в клинично проучване. От тях 11 остават на алтернативна системна терапия и са кандидати за таргетна терапия при прогресиране на заболяването, 12-ят пациент (EGFR L747P) започва лечение с erlotinib. Оценката, извършена от Drilon A et al., потвърждава ефекта на NGS върху участието в клинични проучвания и процеса на вземане на решения за лечение.

Чрез точното идентифициране на генетичните алтерации, асоциирани с НДРБД, NGS предоставя клинична полза и подпомага избора на одобрени таргетни терапии в сравнение със стандартните диагностични методи. В ретроспективно проучване (Rozenblum AB et al. 2017) (11), включващо 101 пациенти с авансирал белодробен карцином, чрез HC базирано NGS, са идентифицирани клинично релевантни генетични алтерации при 50% от пациентите, предимно в EGFR (18%). При 15 пациенти EGFR/ALK аберации са открити след отрицателен резултат при стандартно тестване. Вследствие на този резултат е променена терапевтичната стратегия при 43 пациенти (42.6%). От тях 34 подлежат на оценка за туморен отговор. ORR е 64.7%, пет пациенти (14.7%) са с пълен отговор, 17 (50%) са с частичен отговор. Най-добрият отговор към таргетната терапия след HC-базирано NGS е обобщен на фигура 1.

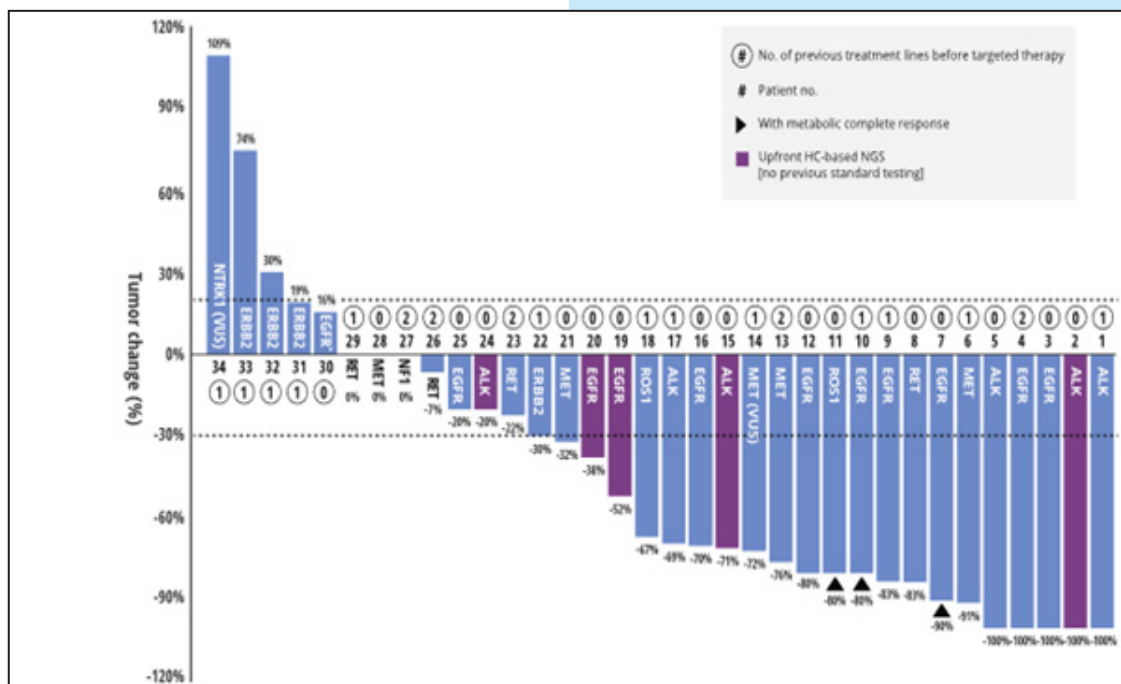
samples with low tumour content. Thus, more genetic information is provided, reducing the need for repeat invasive biopsies and time-consuming tests (5).

NGS enables identification of clinically relevant alterations even in patients who tested negative in prior non-NGS testing (6). A study evaluating the feasibility in clinical practice of hybrid capture (HC)-based NGS in patients with NSCLC and lung adenocarcinoma shows that up to 50% of clinically relevant genomic alterations were missed without supplemental FISH when the DNA was analyzed by Hotspot testing only (7). In clinical trial settings NGS detected ALK rearrangements in 35% (11 of 20) of patients with NSCLC who previously tested negative for ALK using FISH (Ali SM et al. 2016) (8), as well as EGFR exon 19 alterations in 17% (12 of 71) of patients with NSCLC who previously tested negative for EGFR using a Hotspot panel (Schrock AB et al. 2016) (9). In a clinical study (Drilon A et al. 2015) (10) including patients with lung adenocarcinoma, which tested negative for alterations in 11 genes using prior non-NGS testing, NGS identified 26% (8 of 31) of patients with actionable genomic alterations; of them 7 received or are candidates for targeted therapy. In 39% (12/31) of patients, an actionable genomic alteration was detected for which a targeted agent was available on an ongoing study. Of them 11 remained on alternate systematic therapy and were candidates for targeted therapy on progression; the 12th patient (EGFR L747P) started treatment with erlotinib. The assessment performed by Drilon A et al. highlights the impact of NGS on clinical trial participation and treatment decision-making process.

By accurate identification of genomic alterations associated with NSCLC, NGS delivers clinical utility and improves matching of patients with approved targeted therapies in comparison with standard diagnostic methods. In a retrospective study (Rozenblum AB et al. 2017)(11) including 101 patients with advanced lung cancer, HC-based NGS identified clinically actionable genomic alterations in 50% of patients. In 15 patients, EGFR/ALK aberrations were identified after negative results of prior negative testing. As a result, treatment strategy was changed for 43 patients (42.6%). Of them 34 were evaluable for tumour response. ORR was 64.7%, 5 patients (14.7%) experienced complete response, 17 (50%) experienced a partial response. Best response to targeted therapy after HC-based NGS is summarized in Figure 1.

Фигура 1. Най-добър отговор при 34 пациенти, получавали таргетна терапия, според резултатите от HC-базираното NGS

Figure 1. Best response in 34 patients who received targeted therapy according to HC-based NGS results



Забележка: Всяко стълбче отговаря на един пациент.

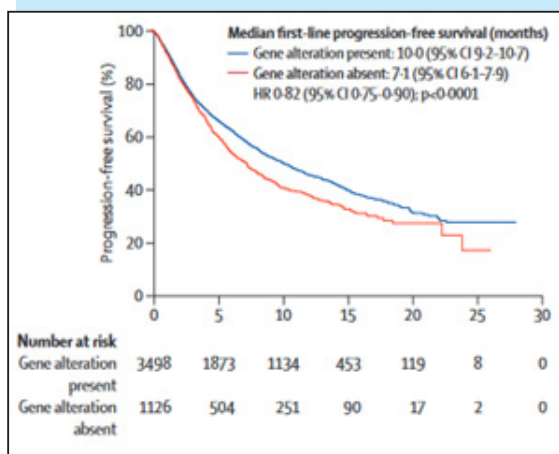
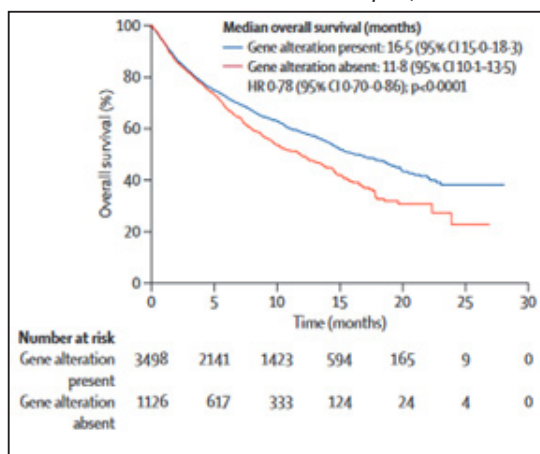
Note: Each bar represents one patient.

В рамките на едногодишна национална програма на IFCT (French Cooperative Thoracic Intergroup) (12) е анализиран молекулярният статус на 17 664 пациенти с авансирал НДРБД. Генетични алтерации са открити при 49.5% от анализите, което повлиява избора на лечението от първа линия при 51.3% от пациентите и се свързва с увеличаване дела на пациентите, достигащи общ отговор при първа линия на лечение (36.5 % спрямо 32.6%, $p=0.03$) и втора линия на лечение (16.9 % спрямо 9.3%, $p<0.001$), PFS при първа линия (10.0 спрямо 7.1 месеца, $p<0.001$) и OS (16.5 спрямо 11.8 месеца, $p<0.001$) в сравнение с липсата на генетична алтерация (фиг. 2).

Within a one-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) (12), the molecular status of 17 664 patients with advanced NSCLC was analyzed. A genetic alteration was found in 49.5% of the analyses, which impacted the first-line treatment for 51.3% of the patients and was associated with increased proportion of patients achieving an overall response in first-line treatment (36.5 % vs. 32.6%, $p=0.03$) and second-line treatment (16.9 % vs. 9.3%, $p<0.001$), first-line PFS (10.0 vs. 7.1 months, $p<0.001$) and OS (16.5 vs. 11.8 months, $p<0.001$) compared with absence of a genetic alteration (fig. 2).

Фигура 2. Резултати за 17 664 пациенти, подложени на молекулярни анализи (А) PFS при първа линия при пациентите с и без генетични алтерации; (Б) OS при пациентите с и без генетична алтерация

Figure 2. Molecular analysis outcomes (A) First-line PFS for patients with and without genetic alteration; (B) OS for patients with and without genetic alteration



В допълнение, в проучването на Ali SM et al. (2016) (8) 80% от пациентите с ALK пренареждане, идентифицирано чрез NGS, но не чрез FISH, са с отговор към лечението с ALK инхибитора crizotinib.

Освен роля в избора на адекватна терапия NGS има и предиктивна стойност за отговора към лечението, тъй като дава възможност за оценка на туморния мутационен товар (TMB) и микросателитната нестабилност (MSI). За да изследват молекулярните детерминанти на отговора към лечение с имунни checkpoint инхибитори при НДРБД, лекуван с pembrolizumab, Rizvi NA et al. (2016) (13) използват цялостно екзомно секвениране (WES). От анализа на данните става ясно, че при пациентите, получаващи pembrolizumab, по-високият товар от несинонимни мутации се асоциира с по-добър обективен отговор и трайна PFS. Ефикасността е свързана също с „молекулярния подпис“ на пушаческия статус, определени мутации в пътищата за възстановяване на ДНК и по-високия неоантигенния товар. При един пациент с отговор към лечението неоантиген-специфичните CD8+ T клетъчни отговори са съпътствани от туморна регресия. Това предполага, че генетичният профил на НДРБД определя отговора към анти-PD-1 терапията.

Резултатите от клиничните проучвания и данните от реалната клинична практика демонстрират значимостта на NGS, която нараства с допълнителното идентифициране на клинично релевантни генетични алтерации и разработването на нови терапии. Технологиата не само дава ново познание за генетичната архитектура на рака (14), в частност на НДРБД, но и разкрива възможности за оптимизиране вземането на решения при избора на лечение, за подобряване преживяемостта на пациентите и тяхното качество на живот.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящият обзор обобщава наличните публикувани данни за ефикасността на NGS, сравнена с тази на стандартните диагностични тестове при пациенти с НДРБД. Анализът на тези данни доведе до няколко основни заключения. С NGS могат да се идентифицират всички класове алтерации дори при използване на малки проби с ниско туморно съдържание. С NGS се откриват клинично релевантни алтерации дори при пациенти, които имат отрицателни резултати при предходно не-NGS тестване. Технологиата предоставя клинична полза и подпомага избора на одобрени таргетни терапии, освен това има потенциала да влияе върху участието в клинични проучвания. NGS има и предиктивна стойност за отговора към лечението, тъй като дава възможност за оценка на TMB и MSI.

In addition, Ali SM et al. (2016) (8) conclude that 80% of the patients with ALK rearrangement identified by NGS, but negative by FISH testing, responded to the ALK inhibitor crizotinib.

Besides its role in choosing an adequate therapy, NGS is predictive of response to treatment since it enables the assessment of Tumour Mutation Burden (TMB) and Microsatellite Instability. In order to examine the molecular determinants of response to treatment with immune checkpoint inhibitors in NSCLC treated with pembrolizumab, Rizvi NA et al. (2016) (13) used whole-exome sequencing (WES). Based on the data analysis, it appears that in patients receiving pembrolizumab higher nonsynonymous mutation burden was associated with improved objective response and durable PFS. Efficacy also correlated with the molecular smoking signature, selected DNA repair pathway mutations and higher neoantigen burden. In one responder, neoantigen-specific CD8+ T cell responses paralleled tumour regression. This suggests that genomic profile of NSCLC shapes response to anti-PD-1 therapy.

The results of clinical and real practice studies demonstrate the significance of NGS, which is increasing with the additional identification of clinically relevant genetic alterations and the development of new therapies. Not only does the technology provide new knowledge of the genetic architecture of cancer (14), in particular NSCLC, but it also opens up opportunities for optimizing decision-making for treatment choices, as well as for improving the survival of patients and their quality of life.

DISCUSSION

This review summarizes the available published data on the efficacy of NGS compared to the efficacy of standard diagnostic testing in patients with NSCLC. The analysis of these data has led to several main conclusions. NGS can detect all classes of alterations even in small samples with low tumour content. NGS detects clinically relevant alterations even in patients who tested negative in prior non-NGS testing. The technology delivers clinical utility and improves matching of patients with approved targeted therapies. Moreover, it has the potential to make an impact on clinical trial participation. NGS is also predictive of response to treatment since it enables the assessment of TMB and MSI.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от клиничните проучвания и данните от реалната клинична практика демонстрират значимостта на NGS, която нараства с допълнителното идентифициране на клинично релевантни генетични алтерации и разработването на нови терапии. Технологията не само дава ново познание за генетичната архитектура на рака, в частност на НДРБД, но и разкрива възможности за оптимизиране вземането на решения при избора на лечение, за подобряване преживяемостта на пациентите и тяхното качество на живот.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Прифтис С, Григоров Е, Георгиев С, Янакиева А. Оценка на здравните технологии при медицински изделия. Здравна политика и мениджмънт. 2017;17(2):68-73.
Priftis S, Grigorov E, Georgiev S, Yanakieva A. Health technology assessment of medical devices. Health policy and management. 2017;17(2):68-73.
2. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. Nat Biotechnol. 2013; 31(11):1023-1031.
3. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62:220–241.
4. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: Clinical implications. Clin Chest Med. 2011; 32:703–740.
5. Drilon A, Wang L, Arcila ME, et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. Clin Cancer Res. 2015;21(16):3631-3639.
6. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. Nat Biotechnol. 2013;31(11):1023-1031.
7. Suh JH, Johnson A, Albacker L, et al. Comprehensive Genomic Profiling Facilitates Implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and Identifies Patients Who May Benefit From Enrollment in Mechanism-Driven Clinical Trials. Oncologist. 2016;21(6):684-691.

Адрес за кореспонденция:

Радослава Славчева Митова,
Vertigo Business Tower, ет. 14, НТА,
бул. „България“ 109,
жк „Манастирски ливади“, 1404 София,
0897002587,
delieva@yahoo.com

CONCLUSION

The results of clinical and real practice studies demonstrate the significance of NGS, which is increasing with the additional identification of clinically relevant genetic alterations and the development of new therapies. Not only does the technology provide new knowledge of the genetic architecture of cancer, in particular NSCLC, but it also opens up opportunities for optimizing decision-making for treatment choices, as well as for improving the survival of patients and their quality of life.

8. Ali SM, Hensing T, Schrock AB, et al. Comprehensive Genomic Profiling Identifies a Subset of Crizotinib-Responsive ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Not Detected by Fluorescence In Situ Hybridization. Oncologist. 2016;21(6):762-770.
9. Schrock AB, Frampton GM, Herndon D, et al. Comprehensive Genomic Profiling Identifies Frequent Drug-Sensitive EGFR Exon 19 Deletions in NSCLC not Identified by Prior Molecular Testing. Clin Cancer Res. 2016;22(13):3281-3285.
10. Drilon A, Wang L, Arcila ME, et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. Clin Cancer Res. 2015;21(16):3631-3639.
11. Rozenblum AB, Ilouze M, Dudnik E, et al. Clinical Impact of Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(2):258-268.
12. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 2016;387(10026):1415-1426.
13. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015;348(6230):124-128.
14. Tadayuki Kou, Masashi Kanai, Shigemi Matsumoto et al. The possibility of clinical sequencing in the management of cancer; Japanese Journal of Clinical Oncology, Volume 46, Issue 5, May 2016, Pages 399–406, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw018>; 19 May 2016

Address for correspondence:

Radoslava Mitova
HTA Ltd – Sofia
E-mail: delieva@yahoo.com

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ е много-профилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика, здравен мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните 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.

Подаване на ръкописите: Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща или на CD/дискета) и като печатно копие (2 копия, формат А4). 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 А4 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.



