

Том 13, кн. 1

ISSN 1313-860X

Vol. 13, №1

БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

2021

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 общественото 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: Татьяна Каранешева, дм
Редактор на английски: Калина Сиракова
Стилова редакция и корекция: Татьяна Каранешева, дм
Гр.дизайн и предпечат: Боряна Мекушина
WEB администратор: Надежда Тодорова

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Доц. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)
Проф. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)
Проф. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)
Проф. Мишел Израел, дм (НЦОЗА)
Доц. Росица Георгиева, дм (НЦОЗА)
Доц. Веска Камбурова, дм (НЦОЗА)
Доц. Теодор Панев, 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)
Проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн (НЦЗПБ)
Проф. д-р Лидия Георгиева, дм (МУ, София)
Проф. Илко Гетов, дф (МУ София)
Доц. Евгени Григоров, дм (МУ, Варна)
Доц. д-р Невяна Фесчиева, дм (МУ, Варна)
Проф. д-р Силвия Александрова-Янкуловска, дмн (МУ, Плевен)
Проф. Игнат Игнатов, дф (НИЦМБ)

МЕЖДУНАРОДЕН КОНСУЛТАТИВЕН СЪВЕТ

Проф. Йованка Караджинска-Бислимовска (Македония)
Проф. д-р Уилфрид Кармаус (САЩ)
Проф. д-р Вилле Лехтинен, дм (Финландия)
Агнета Ингве, дм (Швеция)
Проф. д-р Мартин Маккий (Обединено Кралство)
Д-р Жоао Бреда (Португалия)
Проф. Арнстейн Миклетун (Норвегия)
Проф. Силвана Галдеризи (Италия)
Доц. Анелия Хорват (САЩ)

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 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-in-Chief: Prof. Plamen Dimitrov, MD, PhD
Secretary-in-Charge: Tatiana Karanesheva, PhD
Editor in English: Kalina Sirakova
Style editing and corection: Tatiana Karanesheva, PhD
Graphic Design and Prepress: Boryana Mekushina
WEB администратор: Nadezhda Todorova

EDITORIAL BOARD

Assoc.Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)
Prof. Tsveta Georgieva, PhD (NCPHA)
Prof. Mishel Izrael, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Росица Георгиева, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Veska Kamburova, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Teodor Panev, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Iliana Yaneva, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Krasimira Dikova, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Natashka Danova, MD, PhD (NCPHA)
Assoc.Prof. Mihaela Ivanova, PhD (NCPHA)
Prof. Todor Kantardzhiev, MD, Dsc (NCRPP)
Prof. Lidia Georgieva, MD, PhD (MU, Sofia)
Prof. Ilko Getov, PhD (MU, Sofia)
Assoc.Prof. Evgeni Grigorov , PhD (MU, Varna)
Assoc.Prof. Neviana Feschieva, MD, PhD (MU, Varna)
Prof. Silva Alexandrova-Jankulovska, MD, Dsc (MU, Pleven)
Prof. Ignat Ignatov, PhD in Physics (SRCMB)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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)
Prof. Silvana Galderizi (Italy)
Assos. Prof. Anelia Horvath (USA)

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

ОЦЕНКА НА ВЪЗДЕЙСТВИЕТО ВЪРХУ
ЗДРАВЕТО ЗА БЪЛГАРИЯ. ТЕОРЕТИЧНИ
И ПРАКТИЧЕСКИ АСПЕКТИ **3**

Х. Хинков, И. Костов

ВЪЗМОЖНИ ИЗВОДИ ОТ COVID
ПАНДЕМИЯТА ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА
ЗДРАВНАТА ПОЛИТИКА И ИКОНОМИКА
В БОЛНИЧНАТА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ
В БЪЛГАРИЯ **13**

Т. Веков, П. Салчев

ПРЕГЛЕД НА ВИДОВЕ ИНОВАТИВНИ
МОДЕЛИ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ЗАПЛАЩАНЕ
НА ГЕННИ ТЕРАПИИ, В СВЕТОВЕН
МАЩАБ – ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ
ОГРАНИЧЕНИЯ **22**

А. Дачева, С. Джамбазов, Т. Веков

ХРАНИ И ХРАНЕНЕ

ГЕНЕТИЧНА ВАРИАБИЛНОСТ
RS174547 В ДЕСАТУРАЗНИЯ
ГЕН FADS1 И ЧЕСТОТА НА
КОНСУМАЦИЯ НА ХРАНИ, БОГАТИ
НА НАСИТЕНИ, МОНОЕНАСИТЕНИ
И ПОЛИЕНАСИТЕНИ МАСТНИ
КИСЕЛИНИ СРЕД БЪЛГАРСКА
ПОПУЛАЦИЯ **30**

Е. Кузова, Цв. Георгиева, В. Дулева

ЗДРАВЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО

ЦИРКУЛИРАЩИ
МИКРОРИБОНУКЛЕИНОВИ
КИСЕЛИНИ: НОВИ ДИАГНОСТИЧНИ
И ПРОГНОСТИЧНИ БИОМАРКЕРИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ
ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА
ЧЕРВАТА **43**

А. Атанасова

HEALTH POLICY AND PRACTICE

HEALTH IMPACT ASSESSMENT
FOR BULGARIA: THEORETICAL
AND PRACTICAL ASPECTS **3**

H. Hinkov, I. Kostov

POSSIBLE CONCLUSIONS FROM THE
COVID-PANDEMIC FOR IMPROVING
THE HEALTH POLICY AND ECONOMY IN
THE HOSPITAL AND MEDICAL CARE IN
BULGARIA **13**

T. Vekov, P. Salchev

OVERVIEW OF THE TYPES OF
INNOVATIVE MODELS USED TO PAY
FOR GENE THERAPIES WORLDWIDE
- ADVANTAGES AND POSSIBLE
LIMITATIONS **22**

A. Dacheva, S. Dzhambazov, T. Vekov

FOOD AND NUTRITION

GENETIC VARIABILITY RS174547
IN THE DESATURASE FADS1 GENE
AND FREQUENCY OF CONSUMPTION
OF FOODS RICH IN SATURATED,
MONOUNSATURATED AND
POLYUNSATURATED FATTY
ACIDS AMONG BULGARIAN
POPULATION **30**

E. Kuzova, Tz. Georgieva, V. Duleva

POPULATION HEALTH

CIRCULATING
MICRORIBONUCLEIC ACIDS:
NEW DIAGNOSTIC AND
PROGNOSTIC BIOMARKERS
IN INFLAMMATORY BOWEL
DISEASES PATIENTS **43**

A. Atanassova

СЪДЪРЖАНИЕ

ДЕТСКО ЗДРАВЕ

ОСНОВНИ ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ С
КАРИОЗНИ ДЕФЕКТИ ПРИ ДЕЦА С
НЕВРОПСИХИАТРИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

60

*Д. Константинова, А. Тонева, Р. Панчева, С.
Николова, Л. Рангелова*

ПСИХИЧНО ЗДРАВЕ

ПСИХОЛОГИЧНА ПОМОЩ ПРИ
ПАЦИЕНТИ, СТРАДАЩИ ОТ
ОНКОЛОГИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

69

Н. Бучинска-Симеонова

УКАЗАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

74

CONTENTS

CHILDREN'S HEALTH

MAJOR FACTORS ASSOCIATED WITH
CARIOUS DEFECTS IN CHILDREN WITH
NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

*D. Konstantinova, A. Toneva, R. Pancheva,
S. Nikolova, L. Rangelova*

MENTAL HEALTH

PSYCHOLOGICAL HELP IN PATIENTS
SUFFERING FROM AN ONCOLOGICAL
DISEASE

N. Buchinska-Simeonova

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

ОЦЕНКА НА ВЪЗДЕЙСТВИЕТО ВЪРХУ ЗДРАВЕТО ЗА БЪЛГАРИЯ. ТЕОРЕТИЧНИ И ПРАКТИЧЕСКИ АСПЕКТИ

Христо Хинков¹, Иван Костов²

¹ Национален център по общественото здраве и анализи

² Нов български университет

РЕЗЮМЕ

Общественото здраве на българите е незадоволително, особено в сравнение със средноевропейските стойности на здравно-демографски показатели. България е на първо място по един от основните критерии за добре функционираща здравна система – достъп до медицински услуги и заедно с това е на едно от последните места по останалите показатели. Направен е изводът, че разпределението на ресурсите в системата е неефективно и води до диспропорции във всички сектори и че непрекъснатото увеличение на средствата за здравеопазването, в неговата лечебно-диагностична част, не влияе съществено на здравно-демографските показатели. Описан е инструмент и методика за прогнозиране на положителните и на отрицателните въздействия върху здравето на редица традиционни и новопоявили се фактори (HIA). Предложен е набор от индикатори и методика за оценка на въздействието върху здравето, с цел формулиране на здравна политика, основана на доказателства.

Ключови думи: общественото здраве, детерминанти на здраве, оценка на въздействието, здравно-демографски показатели

ВЪВЕДЕНИЕ

Според действащата дефиниция на Световната здравна организация (СЗО) здравето е „състояние на пълно физическо, психическо и социално благополучие, а не просто отсъствие на болест или немощ“ (1).

Затрудненията в дефинирането на понятието „здраве“ идват от неговата комплексна природа. Тя дава възможности да бъде разглеждана от различни здравни и социални аспекти. Същественото е, че здравето следва да бъде основна индивидуална, обществена и институционална ценност – един от основните компоненти на националната сигурност, следователно, всеобща грижа и отговорност.

Доброто здраве е:

- едно от фундаменталните човешки права;
- абсолютно необходимо условие за лично и обществено благополучие;
- безспорен фактор за социално единство, устойчивост и национална сигурност;

HEALTH IMPACT ASSESSMENT FOR BULGARIA: THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS

Hristo Hinkov¹, Ivan Kostov²

¹ National Center of Public Health and Analyses

² New Bulgarian University

ABSTRACT

The public health of Bulgarians is unsatisfactory, especially in comparison with the average European values of health and demographic indicators. Bulgaria ranks first in one of the main criteria for a well-functioning health system – access to medical services and at the same time is one of the last in other indicators. It is concluded that the distribution of resources in the system is inefficient and leads to disparities in all sectors and that the continuous increase in funding for health care in its treatment and diagnostic part does not significantly affect the health and demographic indicators. A tool and methodology for predicting the positive and negative health effects of a number of traditional and emerging factors in the health impact assessment (HIA) process are described. A set of indicators and a methodology for HIA has been proposed in order to formulate an evidence-based health policy.

Key words: public health, determinants of health impact assessment, health and demographic indicators

INTRODUCTION

According to the current definition of the World Health Organization (WHO), health is „a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity“ (1).

The difficulties in defining the term „health“ come from its complex nature. It provides opportunities to be considered from different health and social aspects. It is essential that health should be a fundamental individual, societal and institutional value – one of the main components of national security, therefore, universal care and responsibility.

Good health is:

- one of the fundamental human rights;
- an absolutely necessary condition for personal and social well-being;
- an indisputable factor for social unity, sustainability and national security;

- инвестиция в икономическия растеж на страната;
- важен фактор за качеството на трудовите ресурси и за конкурентоспособността на икономиката (2).

Здравето се измерва основно чрез т. нар. здравно-демографски показатели. Основните сред тях са: „брой на население“, „възрастова структура“, „раждаемост“, „смъртност“ („обща“, „детска“ и „преждевременно“), „заболеваемост“, „болестност“, „средна продължителност на живота“ и др.

Състояние на българския здравен сектор

Фундаменталните промени в системата на здравеопазването у нас след 2000 г. създадоха нови обществени взаимоотношения и преобрази из основи целия сектор.

През последните десетилетия у нас:

- значително се увеличили публичните средства за медицински услуги, лекарства и изделия;
- домакинствата разходват почти същите по размер средства за здравето на своите членове, както НЗОК;
- се разширяват публичните и частните инвестиции за здравна апаратура и инфраструктура;
- се запазва сравнително добро ниво на достъп на пациентите до здравни услуги.

Заедно с това се създадоха и натрупаха проблеми, които все по-трудно намират решение поради редица обстоятелства от политически и стратегически характер. В последните години вниманието на обществото и институциите все повече се насочва към недостатъците на системата на здравеопазването, работещите в нея и управленските екипи. Това внимание и нарастващите изисквания на обществото са напълно оправдани, *защото състоянието на общественото здраве у нас отстъпва значително от средното равнище в ЕС.*

Според EuroHealth Consumer Index 2018 България заема 31-во място от 34 наблюдавани европейски страни. Страната ни набира 591 точки при максимални 893 на Швеция (3). В търсенето на причините за това неудовлетворително класиране следва да се има предвид, че в сравнителен план българският здравен сектор е на III-IV място в Европа и превъзхожда почти всички високоразвити европейски страни по един от най-скъпите за покриване критерии за качество на здравеопазването – „достъп до лечение“. Посоченото обстоятелство не обяснява, а поставя още по-остро проблема, *защо България заема едно от последните места в ЕС по равнище на здравеопазване и по стойности на здравно-демографските показатели.*

Парадоксът, който се очертава устойчиво през последните 10-15 години и който се цитира в редица доклади, свързани с ефективността на системата на здравеопазването у нас, е, че независимо от все повече увеличаващите се разходи и инвестиции за лечение и лекарства, това не води до очакваното подобрене на здравно-демографските показатели. Налага се основателно хипотезата, че публичните

- investment in the economic growth of the country;
- an important factor for the quality of labor resources and for the competitiveness of the economy (2).

Health is measured mainly through the so-called health-demographic indicators. The main ones are: „population“, „age structure“, „birth rate“, „mortality“ („general“, „infant“ and „premature“), „morbidity“, „prevalence“, „average life expectancy“, and others.

Condition of Bulgarian healthcare sector

The fundamental changes in the healthcare system in our country after 2000 have created new social relations and fundamentally transformed the entire sector.

In recent decades in our country:

- public funds for medical services, medicines and devices increase significantly;
- households spend almost the same amount on the health of their members as the NHIF;
- public and private investments in health equipment and infrastructure are expanding;
- a relatively good level of patients' access to health services is maintained.

At the same time, problems have been created and accumulated that are increasingly difficult to solve due to a number of political and strategic circumstances. In recent years, the attention of society and institutions is increasingly focused on the shortcomings of the health care system, its staff and management teams. This attention and the growing demands of society are fully justified, *because the state of public health in our country lags significantly behind the EU average level.*

According to the EuroHealth Consumer Index 2018, Bulgaria ranks 31st out of 34 observed European countries. Our country is gaining 591 points with a maximum ones of 893 for Sweden (3). In search of the reasons for this unsatisfactory ranking, it should be borne in mind that in comparative terms the Bulgarian healthcare sector ranks 3rd – 4th place in Europe and surpasses almost all highly developed European countries in one of the most expensive criteria for quality of health care like „access to treatment“. This circumstance does not explain, but poses even more sharply the problem *why Bulgaria occupies one of the last places in the EU in terms of healthcare and in terms of health and demographic indicators.*

The paradox, which has been steadily emerging over the last 10-15 years and which is cited in a number of reports related to the effectiveness of the healthcare system in our country, is that despite the ever-increasing costs and investments in treatment and drugs, this does not lead to the expected improvement in health and demographic indicators. It is reasonable to assume that public efforts are

усилия са неефективни поради нарастващи диспропорции в разпределението на разходите и инвестициите, включително на тези за здраве. Проблем на държавната политика е отстраняване на диспропорциите в разпределението на публичните разходи и инвестиции; насочването им там, където ще повишат най-ефективно общественото здраве.

Приемаме, че постигането в България на средните за ЕС нива на определени здравно-демографски показатели е в състояние да неутрализира в значителна степен отрицателния естествен прираст на населението и по този начин да стане предпоставка за преодоляване на демографската криза в България (4).

Целта на правителствената политика следва да бъде оптимизиране на всички публични разходи и инвестиции, така че да отговарят на изискването за постигане на средните европейски здравно-демографски показатели.

Това изискване трябва да се приложи към всички разходи и инвестиции в здравния сектор и в останалите публични сектори, от които зависи здравето на населението.

Преди това следва да се оцени въздействието на всички фактори върху здравето на населението.

Първата стъпка при разработването на държавна политика и стратегия за подобряване здравето на населението е развитието на знанието за факторите, от които то зависи и за начина на тяхното въздействие.

Световната здравна организация определя „детерминантите на здравето“, като фактори, които го поддържат и укрепват и ги обобщава в 9 широки категории (Фигура 1).

Фигура 1. Детерминанти на здравето



Източник: WHO. The determinants of health, <https://www.who.int/hia/evidence/doh/en/>

Като най-важни (с най-силно въздействие върху здравето) се сочат: 1) социалната и икономическата среда; 2) физическата среда; и 3) индивидуалните характеристики и поведението на човека.

ineffective due to growing disparities in the distribution of costs and investments, including those for health. A problem of state policy is the elimination of disparities in the distribution of public expenditures and investments; directing them where they will most effectively improve public health.

We accept that the achievement in Bulgaria of the EU average levels of certain health and demographic indicators is able to significantly neutralize the negative natural population growth and thus become a prerequisite for overcoming the demographic crisis in Bulgaria (4).

The aim of government policy should be to optimize all public spending and investment so that it meets the requirement to achieve European average health and demographic indicators.

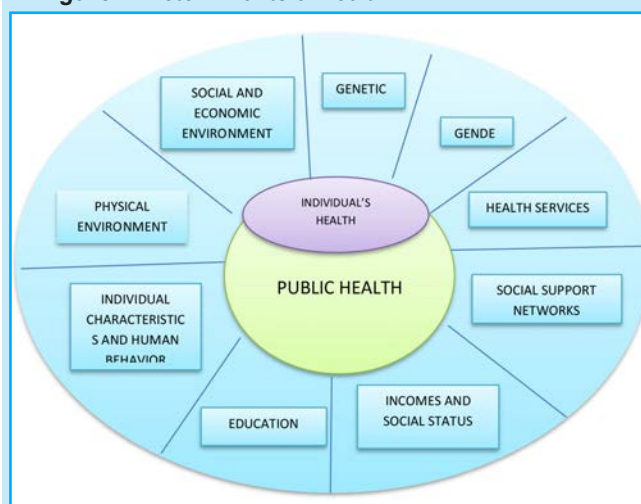
This requirement must be applied to all costs and investments in the health sector and in other public sectors on which the population's health depends.

Before that, the impact of all factors on the health of the population should be assessed.

The first step in developing a government policy and strategy to improve the health of the population is the development of knowledge about the factors on which it depends and how they affect.

The World Health Organization identifies the „determinants of health“ as factors that support and strengthen it and summarizes them into 9 broad categories (Figure 1).

Figure 1. Determinants of health

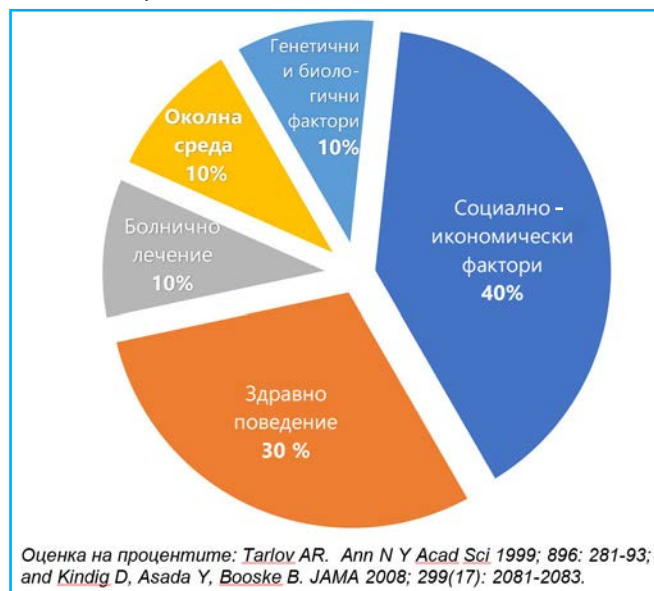


Source: WHO. The determinants of health, <https://www.who.int/hia/evidence/doh/en/>

The most important (with the strongest impact on health) are: 1) the social and economic environment; 2) the physical environment; and 3) individual characteristics and human behavior.

Има и други начини на представяне на детерминантите и оценка на тяхното въздействие върху общественото здраве. Това е направено за страните от ОИСР (Фигура 2)

Фигура 2. Оценка на значимостта на 5 здравни детерминанти в ОИСР



Източник: <https://www.orpca.org/initiatives/social-determinants-of-health>

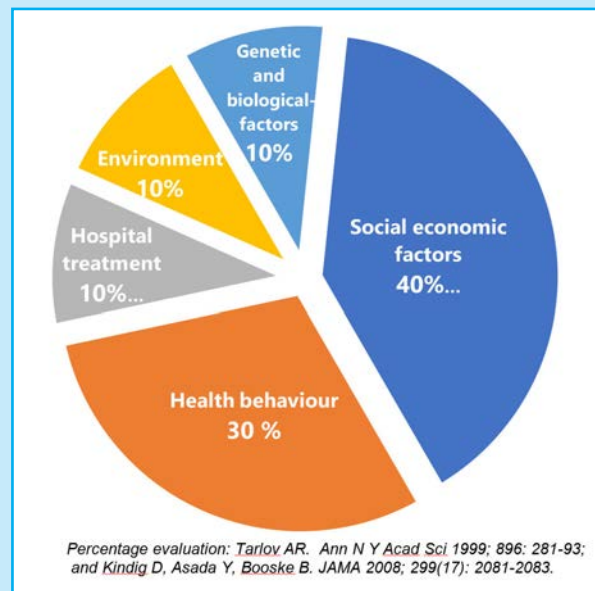
Изследвания (5) показват различна тежест на въздействие на основните детерминанти, но е налице консенсус между изследователите, че болничното лечение има относително малка роля в укрепването и поддържането на общественото здраве - средно около 10%, като много по-голямо значение имат социално-икономическите фактори и личното здравно поведение, следвани от факторите на околна среда и наследствени фактори, които имат равно значение с болничното лечение. Когато се анализират мерките за подобряване на здравето на населението, следва да се има предвид, че не всички детерминанти на здравето се поддават на въздействие и промяна. Такива, например, са възрастта, полът и наследствеността.

Както се вижда повечето от детерминантите се намират извън здравния сектор и освен това, те въздействат по-силно върху здравето на населението отколкото болничното лечение. Ако здравето се разглежда като икономически продукт, системата на болничното здравеопазване не произвежда и не укрепва здраве. Тя го възстановява в някаква степен, като компенсира или отстранява щетите, нанесени от болестите. И то не винаги успешно. Други здравни детерминанти имат многократно по-голяма роля в неговото формиране и подобряване.

Всяка от тези детерминанти зависи на свой ред от своя група фактори (6). Те на свой ред имат зависимости помежду си и формират комплексна система. На фигура 3 е направен опит да бъде онагледена една такава система със седем здравни детерминанти и обуславящите ги фактори:

There are other ways of presenting determinants and assessing their impact on public health. This is done for OECD countries (Figure 2)

Figure 2. Evaluation of significance of 5 health determinants in OECD



Source: <https://www.orpca.org/initiatives/social-determinants-of-health>

The conducted studies (5) show different heaviness of the impact of the main determinants, but there is a consensus among researchers that hospital treatment has a relatively small role in strengthening and maintaining public health - on average about 10%, with much more important socio-economic factors and personal health behavior, followed by environmental factors and hereditary factors that are equally important with hospital treatment. When analyzing measures to improve the health of the population, it should be borne in mind that not all determinants of health are susceptible to impact and change. Such are, for example, age, sex and heredity.

As can be seen, most of the determinants are outside the health sector and, moreover, they have a stronger impact on the health of the population than hospital treatment. If health is seen as an economic product, the hospital healthcare system does not produce or promote health. It restores it to some extent by compensating or repairing the damage caused by the diseases. And not always successfully. Other health determinants play a much larger role in its formation and improvement.

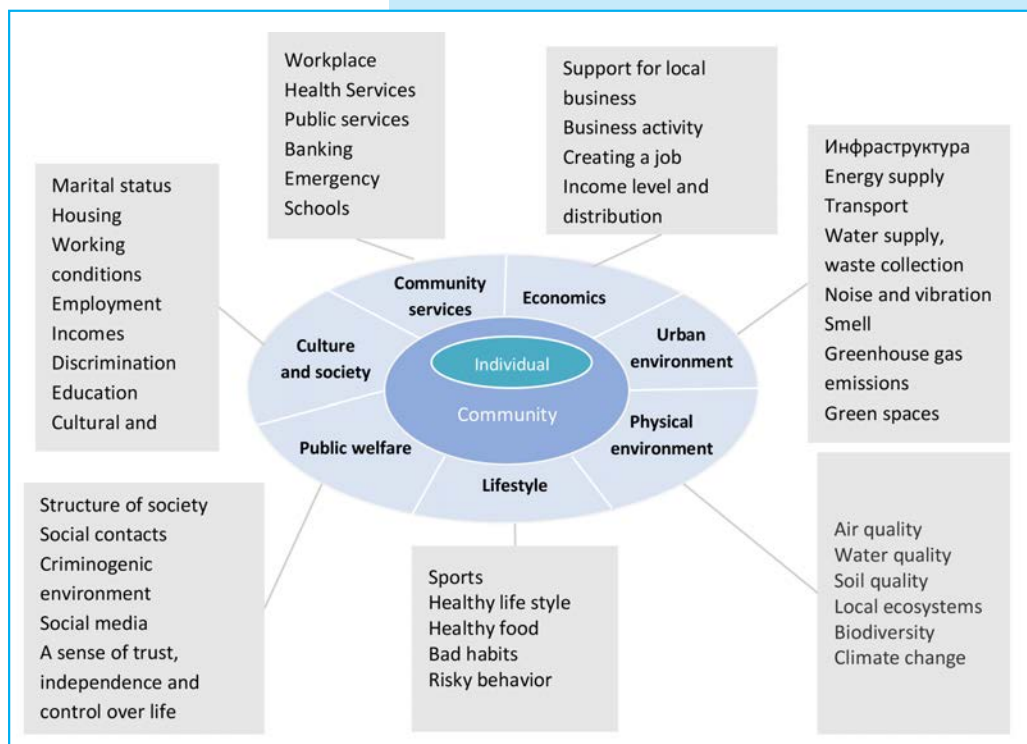
Each of these determinants depends in turn on its own group of factors (6). They, in turn, have interdependencies and form a complex system. An attempt is made in Figure 3 to illustrate such a system with seven health determinants and their determining factors:

Фигура 3. Комплексна обусловеност на общественото и индивидуалното здраве



Източник: <https://alliance1.org/web/resources/pubs/social-determinants-health-issue-brief.aspx>

Figure 3. Complex modality of public and individual health



Source: <https://alliance1.org/web/resources/pubs/social-determinants-health-issue-brief.aspx>

Комисията по социалните детерминанти на здравето към СЗО посочва 10 сектора, в които има фактори, които въздействат на здравето: *Транспорт, Храни и земеделие, Жилище, Отпадъци, Енергия, Промисленост, Урбанизация, Вода, Радиация, Хранене*. Само в транспорта са набелязани 11 фактора, в храни и земеделие – 25, в жилище – 5 и др.

Заради сложността на тази система опитите за обяснение на състоянието на общественото здраве с множество независими линейни модели не дават резултат.

Необходимо е моделиране на цялата сложна система, за да се:

- оцени въздействието на детерминантите и определящите ги фактори;
- изберат най-ефективните мерки за подобряване здравето на населението,
- след което се изведат надеждни критерии и стандарти за тяхната ефикасност.

Детерминанти и разходи за здраве

Важно е да се имат предвид следните три обстоятелства:

1. Бурното развитие на медицинската наука и технологии през последните десетилетия изисква все повече разходи и инвестиции в лечебната медицина, които все по-недостатъчно се финансират от системите за здравно осигуряване и застраховане.
2. Заедно с това разходите за превенция за намаляване на заболяемостта в рамките на здравната система не се увеличават с необходимите темпове.
3. Разходите и инвестициите за подобряване на здравното състояние на нацията в другите обществени сектори дори не се оценяват от гледна точка на тяхната здравна ефективност.

Това означава, че дори при идеална система на медицинско обслужване, вложените средства в такъв малък сегмент от общата съвкупност на здравни детерминанти няма да дадат очаквания ефект.

Изводът е, че непрекъснатото увеличение на средствата за здравеопазването в неговата лечебно-диагностична част не влияе съществено на здравно-демографските показатели.

На фигура 4 нагледно е представено несъвпадението между група детерминанти и ефектите от тяхното влияние, измерени през разходите за здравеопазване.

The WHO Commission on Social Determinants of Health (CSDH) identifies 10 sectors in which there are factors that affect health: Transport, Food and Agriculture, Housing, Waste, Energy, Industry, Urbanization, Water, Radiation, Nutrition. Only in transport 11 factors have been identified, in food and agriculture - 25, in housing - 5 and others.

Due to the complexity of this system, attempts to explain the state of public health with multiple independent linear models have failed.

It is necessary to model the whole complex system in order to:

- assess the impact of determinants and their determining factors;
- select the most effective measures to improve the health of the population,
- then reliable criteria and standards for their efficiency are derived.

Determinants of health and health costs

It is important to keep in mind the following three circumstances:

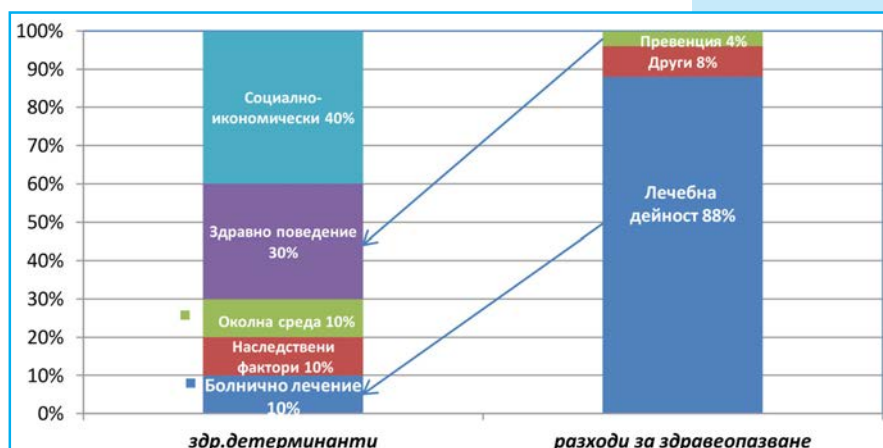
1. The rapid development of medical science and technology in recent decades has required increasing costs and investment in medical medicine, which are increasingly underfunded by health insurance and insurance systems.
2. At the same time, the cost of prevention to reduce morbidity within the health system shall not increase at the required rate.
3. The costs and investments to improve the health of the nation in other public sectors are not even assessed in terms of their health effectiveness.

This means that even with an ideal healthcare system, the investment in such a small segment of the total set of health determinants will not give the expected effect.

The conclusion is that the continuous increase of funds for health care in its medical-diagnostic part does not significantly affect the health-demographic indicators.

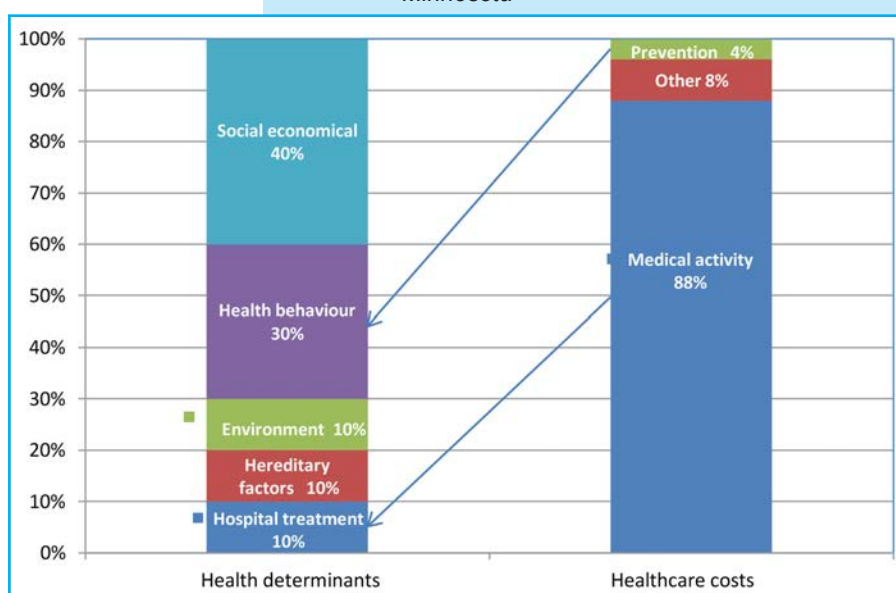
Figure 4 illustrates the discrepancy between a group of determinants and the effects of their impact, measured through healthcare costs.

Фигура 4. Детерминанти и разходи за здравеопазване в Минесота



Източник: NEHI (Network for Excellence in Health Innovation)

Figure 4. Determinants and healthcare costs in Minnesota



Source: NEHI (Network for Excellence in Health Innovation)

У нас разходите за здравеопазване за 17 години нарастват 4 пъти и половина - от 882.2 млн. лв. в 2001 г., до 4 062.3 млн. лв. през 2018 г. (7) Тези средства се изливат предимно в болничната помощ, която е един малък сегмент в общата съвкупност на здравните детерминанти. Делът им е по-голям отколкото представеното на фигура 4. Значително по-малка част от общите разходи за здравеопазване у нас отиват за превенция (101.1 млн. лв. по бюджета на МЗ за 2019 г.) – малко над 2% от общите разходи за здравеопазване, което е 2 пъти по-малко отколкото в редица други развити страни в Европа и света.

Неразбирането на тези взаимоотношения води до нереалистични очаквания от здравната система. Ефикасността ѝ не зависи само от влаганите в нея средства и от нейната

In Bulgaria, healthcare expenditures for 17 years increased 4 and a half times - from BGN 882.2 million in 2001 to BGN 4,062.3 million in 2018. (7) These funds are poured mainly into hospital care, which is a small segment in the total set of health determinants. Their share is higher than the one presented in Figure 4. A significantly smaller part of the total healthcare expenditures in our country goes for prevention (BGN 101.1 million under the budget of the Ministry of Health for 2019) - a little over 2% of the total expenditures for healthcare, which is 2 times less than in a number of other developed countries in Europe and the world.

Failure to understand these relationships leads to unrealistic expectations of the health system. Its efficiency

вътрешна организация. България не прави изключение от това правило. У нас критиките и очакванията на населението са насочени предимно към болничното здравеопазване и към лекарите. Политическото управление се опитва да удовлетворява тези очаквания с все повече средства и натиск върху системата. Така значителната част от причините за лошите здравни и демографски показатели остава извън ползването на обществото и на публичната политика.

Оценка на въздействието върху здравето. Методологична основа

През 1999 г. СЗО разработва методология за „Оценка на въздействието върху здравето“ (Health Impact Assessment - HIA), която представлява: „Комбинация от процедури или методи, чрез които дадена политика, програма или проект може да бъдат оценени по отношение на ефектите, които може да има върху здравето на населението“ (8). За да се планира, е необходима доказателствена база за ефективността на въздействието на националните и местните проекти, програми и политики върху общественото здраве. Най-добрите доказателства се използват в етапа на оценяването, за да бъдат определени както положителните, така и отрицателните последици. СЗО приема, че съществуват доказателства за въздействие върху здравето и че търсенето и събирането на данни ще ги предостави. За съжаление това често не е така. Доказателствата се извеждат трудно. Това се дължи на дългия причинно-следствен път между изпълнението на проект/програма/политика и тяхното въздействие върху здравето на населението. На лице са много обръквачи и преплетени зависимости, които затрудняват определянето на връзките със здравното състояние на населението.

Цялостният преглед на доказателствената база следва да се основава на най-добрите налични изследвания - от прегледи и научни статии, до качествен анализ, количествени методи и моделиране на връзките и зависимостите. Прегледът следва да бъде допълнен с местни и експертни знания, с информация за политиките и специфична информация за предложените мерки.

HIA е инструмент за прогнозиране на положителните и на отрицателните въздействия върху здравето на редица традиционни и новопоявили се фактори. Този инструмент може да идентифицира уязвими групи от населението, чието здраве е много повече изложено на риск от общото население. Макар личното здравно поведение да има значително влияние върху общественото здраве, HIA се фокусира върху тези детерминанти на здравето, върху които може да се въздейства ефикасно. Целта на тази оценка е да подкрепи устойчивото развитие като разглежда здравето в контекста на настоящите и бъдещите поколения. Тъй като повечето от здравните детерминанти се управляват от сектори извън здравния, ефективната полза от HIA изисква: силно междусекторно сътрудничество; постоянни консултации между ключови заинтересовани страни, органи за вземане на решения и участие на общността.

Разработени са няколко концептуални модела на здравни детерминанти, които са валидни предимно за развитите

does not depend only on the funds invested in it and on its internal organization. Bulgaria is no exception to this rule. In our country, the criticism and expectations of the population are focused mainly on hospital healthcare and physicians. Political governance is trying to meet these expectations with increasing resources and pressure on the system. Thus, a significant part of the reasons for poor health and demographic indicators remain out of sight of society and public policy.

Health impact assessment. Methodological basis

In 1999, the WHO developed a methodology for Health Impact Assessment (HIA), which is: “A combination of procedures or methods by which a policy, program or project can be assessed in terms of effects, which may have on the health of the population” (8). Evidence for the effectiveness of the impact of national and local projects, programs and policies on public health is needed for planning. The best evidence is used in the evaluation phase to determine both the positive and negative effects. The WHO acknowledges that there is evidence of health effects and that data search and collection will provide it. Unfortunately, this is often not the case. The evidence is difficult to deduce. This is due to the long causal path between the implementation of a project/program/policy and their impact on the health of the population. There are many confusing and intertwined dependencies that make it difficult to determine the relations with the health of the population.

The overall review of the evidence base should be based on the best available research - from reviews and scientific articles, to qualitative analyses, quantitative methods and modeling of relationships and dependencies. The review should be complemented by local and expert knowledge, policy information and specific information on proposed measures.

HIA is a tool for predicting the positive and negative health effects of a number of traditional and emerging factors. This tool can identify vulnerable groups whose health is much more at risk than the general population. Although personal health behavior has a significant impact on public health, the HIA focuses on those determinants of health that can be effectively addressed. The purpose of this assessment is to support sustainable development by looking at health in the context of present and future generations. As most of the health determinants are managed by sectors outside the health sector, the effective benefit of the HIA requires: strong cross-sectoral cooperation; ongoing consultation between key stakeholders, decision-making bodies and community participation.

Several conceptual models of health determinants have been developed, which are valid mainly for developed countries. Most of them are based on country-specific

страна. Повечето от тях се основават на конкретни условия за дадена страна и нямат универсален характер. Тъй като няма златен стандарт, свързан със индикаторите за НИА, всяка страна, която решава да приложи тази методология, трябва да разработи собствен набор от индикатори, като се ръководи от модела на СЗО. Създаването на такъв модел ще подпомогне формулирането на здравната политика на страната да стъпи на научни доказателства, а оттам и до ефективни интервенции (9).

База данни за количествен анализ

Въз основа на разбирането, че здравето на населението е зависимо в много по-голяма степен от детерминанти в други сектори, извън системата на здравеопазване, трябва да се изследват избрани индикатори в три категории, както следва (Таблица 1):

Таблица 1. Здравни детерминанти и здравни показатели

Здравни детерминанти		Показатели за здравето на населението
Социално-икономически фактори		1. Раждаемост
1	Семеен статус	
2	Жилище	
3	Заетост	
4	Доходи	
5	Образование	
6	Инвестиции	2. Смъртност обща, преждевременна (предотвратима и предвидима)
Околна среда		3. Детска смъртност
1	Шум и вибрации	
2	Зелени пространства	
3	Презастрояване	4. Средна продължителност на живота
4	Трафик	
5	Чистота на въздуха	
6	Качество на водата	5. Брой инвалидизации
7	Качество на почвата	
8	Пътна инфраструктура	
9	Здравна инфраструктура	6. Болестност
Лично здравно поведение		7. Брой хоспитализации
1	Тютюнопушене	
2	Затлъстяване	
3	Злоупотреба с алкохол	
4	Злоупотреба с вещества	
5	Пътни инциденти	
6	Самоубийства	

В зависимост от наличието на данни, които трябва да се събират, се прилагат различни подходи. За данни, свързани с личното поведение и отношение към здравето, се използват въпросници или актуализирани данни, събра-

conditions and are not universal. As there is no gold standard related to HIA indicators, each country that decides to apply this methodology must develop its own set of indicators, guided by the WHO model. The creation of such a model will help to formulate the country's health policy to be based on scientific evidence, and hence to effective interventions (9).

Quantitative analysis database

Based on the understanding that the health of the population is much more dependent on determinants in other sectors, outside the healthcare system, selected indicators in three categories should be examined as follows (Table 1):

Table 1. Health determinants and health indicators

Health determinants		Indicators of population's health
Socio-economic factors		1. Birth rate
1	Marital status	
2	Housing	
3	Employment	
4	Incomes	
5	Education	
6	Investments	2. Mortality common, premature (preventable and predictable)
Environment		3. Infant mortality
1	Noise and vibration	
2	Green spaces	
3	Overbuilding	4. Average life expectancy
4	Traffic	
5	Clean air	
6	Water quality	5. Number of disability
7	Soil quality	
8	Road infrastructure	
9	Health infrastructure	6. Illness
Personal health behavior		7. Number of hospitalizations
1	Smoking	
2	Obesity	
3	Alcohol abuse	
4	Substance abuse	
5	Road accidents	
6	Suicides	

Depending on the availability of data to be collected, different approaches are applied. Questionnaires or updated data collected from other studies are used for data related to personal behavior and attitudes towards

ни по други изследвания. Други данни от общ характер се събират от наличните статистически бази. След това събраната информация се обработва, с оглед търсене на зависимости между здравните детерминанти и здравно-демографските фактори и здравния статус на населението в съответния регион.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посредством прилагане на методите на моделирането, с математически и статистически средства може да бъде създаден модел, чиито цели са:

- Оценка на тежестта на основни здравни детерминанти за България;
- Опит за оценка на въздействието на отделните фактори върху всеки от основните детерминанти, с оглед ефективността от неговото въздействие върху здравното състояние;
- Определяне на необходимите интервенции за подобряване на здравното състояние по региони и за страната;
- Изработване на критерии за оценка на мерките за подобряване на общественото здраве.

Това ще допринесе за подобряване на състоянието на здравето на населението на Република България, посредством промени в здравната политика чрез прилагане на подхода за оценка на въздействието върху здравето.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. World Health Organization. The first ten years of the World Health Organization. Geneva: WHO. 1958.
2. Годишен доклад за състоянието на здравето на гражданите и изпълнението на националната здравна стратегия 2016 -2020. НЦОЗА, МЗ, 2018. 2. Annual report on the state of health of citizens and the implementation of the national health strategy 2016 -2020. NCPHA, MoH 2018.
3. Björnberg A., Phang A. Euro Health Consumer Index 2018 - Report, Health Consumer Powerhouse, 2019. ISBN 978-91-980687-5-7. <https://healthpowerhouse.com/media/EHCI-2018/EHCI-2018-report.pdf>
4. Доклад за населението, юни 2019, ЦАУР. 4. Population Report, June 2019, Risk Analysis and Management Center (RAMC).

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Христо Хинков, дм
Национален център по общественото здраве и анализи
Бул. Акад. Иван Гешов №15,
София 1431
e-mail: h.hinkov@ncpha.government.bg

health. Other general data are collected from available statistical databases. The collected information is then processed in order to search for relationships between health determinants and health demographic factors and the health status of the population in the region.

CONCLUSION

By applying the methods of modeling, with mathematical and statistical tools can be created a model whose goals are:

- Assessment of the severity of major health determinants for Bulgaria;
- Attempts to assess the impact of individual factors on each of the main determinants, in view of the effectiveness of its impact on health;
- Determining the necessary interventions to improve health status by region and for the country;
- Development of criteria for evaluation of measures to improve public health.

This will contribute to the improvement of the state of health of the population of the Republic of Bulgaria, through changes in the health policy by applying the approach for health impact assessment.

5. Tarlov, A.R. Public Policy Frameworks for Improving Population Health. Annals of the New York Academy of Sciences, 1999, 896: 281-293. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08123.x>
6. <https://www.who.int/hia/evidence/doh/en/>
7. https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2019/01/15/biudzhet_na_ministerstvo_na_zdraveopazvaneto_z_2019_g.pdf
8. WHO Regional Office for Europe, European Centre for Health Policy, Health impact assessment: main concepts and suggested approach, Gothenburg consensus paper, December 1999, Brussels, 1999.
9. Hosseini Shokouh, Sayyed Morteza et al. Conceptual Models of Social Determinants of Health: A Narrative Review. Iranian journal of public health. 2017; 46 (4): 435-446.

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Hristo Hinkov, MD
National Center for Public Health and Analysis
Bul. Acad. Ivan Geshov №15,
Sofia 1431
h.hinkov@ncpha.government.bg

ВЪЗМОЖНИ ИЗВОДИ ОТ COVID ПАНДЕМИЯТА ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА ЗДРАВНАТА ПОЛИТИКА И ИКОНОМИКА В БОЛНИЧНАТА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ В БЪЛГАРИЯ

Тони Веков¹, Петко Салчев^{2,3}

¹ Медицински университет – Плевен

² Национален център по общественото здраве и анализи

³ Национална здравноосигурителна каса (НЗОК)

POSSIBLE CONCLUSIONS FROM THE COVID-PANDEMIC FOR IMPROVING THE HEALTH POLICY AND ECONOMY IN THE HOSPITAL AND MEDICAL CARE IN BULGARIA

Toni Vekov¹, Petko Salchev^{2,3}

¹ Medical University (MU) – Pleven

² National Center of Public Health and Analyses

(NCPHA), ³ National Health Insurance Fund (NHIF)

РЕЗЮМЕ

Статията разглежда въздействието на COVID пандемията върху пазара на болнични и медицински услуги. Въз основа на сравнителен анализ на данните за дейността и финансирането на болнични и други лечебни заведения, както и на смъртността в страната, се правят изводи за съществуването на морален хазарт и индуцирано търсене в болничната медицинска помощ. Въвеждането на извънредно епидемично положение в България, спирането на плановия прием в болниците и липсата на промяна в смъртността за периода март - октомври 2020 г., в сравнение със същия период на 2019 г., дава възможност да се направи предположение, че намалението на хоспитализациите - с 320 000 броя през 2020 г., съответства на обема на индуцираното търсене на здравни продукти - феномен, основан на асиметрична информация и морален хазарт, присъщ на всички здравни системи в света, независимо от тяхната структура и финансиране.

Ключови думи: пазар на болнични и медицински услуги, морален хазарт, индуцирано търсене

ВЪВЕДЕНИЕ

В края на ноември 2019 г. в град Ухан, Централен Китай, е идентифициран непознат до момента коронавирус, наречен SARS-COV-2. Това става, след като без ясни причини пациенти развиват пневмония, която трудно се повлиява от известните методи за лечение (1). Пандемията бързо се разпространява във всички страни по света, като към 1 февруари 2021 г., по данни на Worldometer (2), заразените диагностицирани пациенти надхвърлят 103 млн. души, а регистрираните общо смъртни случаи са над 2,2 млн. Относителният дял на смъртните случаи е 3%. До момента не е налично ефективно лечение на COVID инфекцията. Наскоро регистрираните ваксини все още не са достъпни за масово ваксиниране на популацията, поради производствените ограничения и повечето правителства прилагат популационни карантинни мерки като временно затваряне на училища, спиране на плановия прием в болниците, затваряне на всички социално-икономически дейности,

ABSTRACT

This article examines the impact of the Covid pandemic on the hospital and medical services market. Based on a comparative analysis of data on the activities and financing of hospital and other medical institutions, as well as mortality in the country, conclusions are drawn about the existence of moral hazard and induced demand in the hospital and medical care. The introduction of a state of epidemic emergency in Bulgaria, the suspension of the planned admission to hospitals and the absence of change in the mortality rate for the period March - October 2020 compared to the same period for 2019 provide an opportunity to make a reasonable assumption that the reduced with 320,000 number of hospitalizations in 2020 corresponds to the volume of induced demand for health products - a phenomenon based on asymmetric information and moral hazard inherent in all health systems in the world, regardless of their structure and funding.

Key words: hospital and medical services market, moral hazard, and induced demand

INTRODUCTION

At the end of November 2019, a hitherto unknown coronavirus called SARS-COV-2 was identified in Wuhan, central China. This occurs after patients develop pneumonia for no apparent reason, which is difficult to respond to with known treatments (1). The pandemic is spreading rapidly in all countries of the world, as of February 1st 2021, according to the Worldometer (2), infected diagnosed patients exceed 103 million people and the total number of registered deaths is over 2.2 million. The relative share of deaths is 3%. To date, there is no effective treatment for the COVID infection, recently registered vaccines are not yet available for mass vaccination of the population due to production constraints, which prompts most governments to apply population quarantine measures such as temporary school closures, hospital admission suspension, as well as suspension of all socio-economic activities that involve the gathering of

които предполагат събиране на повече от няколко човека на едно място.

В България карантината за предотвратяване на разпространението на COVID-19 за пръв път се въвежда в цялата страна, като правителството обявява извънредно положение за периода 13 март – 13 май 2020 г. След това мярката се заменя с извънредна епидемична обстановка, която позволява както национални, така и карантинни мерки, съобразени с нивото на разпространение на COVID-19.

На 25 февруари 2020 г. в България е създаден Национален оперативен щаб за управление на протиепидемичните мерки, който представя и статистическите данни за развитието на COVID пандемията в нашата страна (табл. 1) (3).

Спирането на плановия прием в болниците, с цел намаляване на разпространението на COVID-19, доведе до рязко намаляване на отчетените дейности по клинични пътеки (КП) на болниците към Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), респективно на техните приходи.

Табл. 1. Статистически данни за COVID пандемията в България през 2020 г.

Месец / Month		Новодиагностицирани пациенти	Излекувани пациенти	Смъртни случаи	Активни случаи	Изследвани проби
		Newly diagnosed patients	Recovered patients	Death cases	Active cases	Conducted tests
март 2020 г.	March 2020	412	17	8	374	2'851
април 2020 г.	April 2020	1'129	249	58	1'174	16'924
май 2020 г.	May 2020	978	808	74	1'299	35'225
юни 2020 г.	June 2020	2'470	1'508	83	2'026	58'498
юли 2020 г.	July 2020	6'589	3'591	151	4'873	123'333
август 2020 г.	August 2020	4'770	5'140	239	4'264	130'625
септември 2020 г.	September 2020	4'357	3'176	200	5'374	119'660
октомври 2020 г.	October 2020	30'494	5'388	441	29'910	190'288
ноември 2020 г.	November 2020	91'449	28'717	2'560	90'780	251'726
декември 2020 г.	December 2020	54'898	61'396	3'309	80'519	161'394

Източник: <https://coronavirus.bg/>

С цел подобряване на икономическото състояние на болниците, от които се очаква ефикасно и ефективно лечение на пациентите с COVID-19 пневмония и пост-COVID синдром, правителството беше принудено да приеме икономическа мярка, наречена Неблагоприятни условия на работа (НУР), която се състои в изплащане на минимум 85% от предварително одобрения бюджет на всяка болница, в случаите, когато лечебното заведение отчете медицински дейности на по-ниска обща стойност. Тази предприета мярка е в сила за периода на извънредната епидемична обстановка и има за цел да поддържа доброто икономическо състояние на лечебните заведения за болнична медицинска помощ във връзка с готовността им за посрещане на здравните нужди на пациентите с COVID-19.

more than a few people in one place.

In Bulgaria, the quarantine to prevent the spread of COVID-19 is introduced throughout the country for the first time, with the government declaring a state of emergency for the period March 13 - May 13, 2020. The measure is then replaced with an epidemic emergency that allows national, and quarantine measures tailored to the prevalence of COVID-19.

On February 25, 2020, a National Operational Headquarters for Management of Anti-Epidemic Measures was established in Bulgaria, which also presents the statistical data on the development of the COVID pandemic in our country (Table 1) (3).

The suspension of the planned admission to the hospitals in order to reduce the spread of COVID-19 led to a sharp decrease in the reported Clinical Pathways (CP) activities of the hospitals to the National Health Insurance Fund (NHIF), respectively to their passages.

Table 1. Statistics for the COVID pandemic in Bulgaria in 2020

Month / Месец		Newly diagnosed patients	Recovered patients	Death cases	Active cases	Conducted tests
		Newly diagnosed patients	Recovered patients	Death cases	Active cases	Conducted tests
March 2020	март 2020 г.	412	17	8	374	2'851
April 2020	април 2020 г.	1'129	249	58	1'174	16'924
May 2020	май 2020 г.	978	808	74	1'299	35'225
June 2020	юни 2020 г.	2'470	1'508	83	2'026	58'498
July 2020	юли 2020 г.	6'589	3'591	151	4'873	123'333
August 2020	август 2020 г.	4'770	5'140	239	4'264	130'625
September 2020	септември 2020 г.	4'357	3'176	200	5'374	119'660
October 2020	октомври 2020 г.	30'494	5'388	441	29'910	190'288
November 2020	ноември 2020 г.	91'449	28'717	2'560	90'780	251'726
December 2020	декември 2020 г.	54'898	61'396	3'309	80'519	161'394

Source: <https://coronavirus.bg/>

In order to improve the economic situation of hospitals that are expected to treat patients with COVID-19 pneumonia and post-COVID syndrome efficiently and effectively, the government was forced to adopt an economic measure called Adverse Working Conditions (AWC), which consists of payment of a minimum of 85% of the pre-approved budget of each hospital, in cases where the medical institution reports medical activities at a lower total rate. This measure is in force during the period of the epidemic emergency and aims at maintaining the good economic condition of the medical institutions for hospital and medical care in connection with their readiness to meet the health needs of the patients with COVID-19.

Освен икономическите проблеми за болниците след спирането на плановия прием на пациенти, се появи редица публикувани мнения на лекари, които с логично основание твърдят, че отложеното лечение на пациентите влошава тяхното здравно състояние и може да повлияе върху увеличаване на смъртността на популационно ниво.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Установяване на евентуална взаимовръзка между отчетените медицински дейности на лечебните заведения за болнична медицинска помощ през 2020 г. в България, изплатените финансови средства за неблагоприятни условия за работа, броя хоспитализации и регистрираната смъртност.

РЕЗУЛТАТИ

Сравнителният анализ на броя хоспитализации през 2020 г. в сравнение с 2019 г. е представен в табл. 2.

Табл. 2. Брой хоспитализации за периода 2019 – 2020 г.

Месец	2019 г., бр.	2020, бр.	Разлика, бр.	Разлика, %
януари	167'664	169'043	+1'379	+0,82
февруари	176'719	176'463	-256	-0,15
март	180'671	184'494	+3'823	+2,12
април	185'734	148'515	-37'219	-20,04
май	180'390	94'987	-85'403	-47,34
юни	173'792	122'712	-51'080	-29,39
юли	177'284	162'902	-14'382	-8,11
август	178'583	163'151	-15'432	-8,64
септември	172'288	153'520	-18'768	-10,89
октомври	164'987	149'126	-15'861	-9,61
ноември	191'638	167'433	-24'205	-12,63
декември	191'569	127'511	-64'058	-33,44
Общо	2'141'319	1'819'857	-321'462	-15,02

Източник: НЗОК, 2021 г.

Броят хоспитализации е приравнен на броя отчетени клинични пътеки по данни на НЗОК. Очевидно хоспитализациите намаляват, по данни на НЗОК, след март 2020 г., когато правителството въвежда извънредно положение и спира плановия прием в болниците.

Намалените приходи в болниците, в резултат на спрениите планови медицински дейности, се компенсират чрез изплащане на НУР за периода април – декември 2020 г. (табл. 3). Средната цена за КП през 2019 г. е 808,78 лв. Тя е

In addition to the economic problems for the hospitals after the suspension of scheduled admission of patients, a number of opinions by physicians were published, which logically claim that delayed treatment of patients worsens their health and may increase population mortality.

AIM

Ascertaining a possible correlation between the reported medical activities of the medical institutions for hospital and medical care in 2020 in Bulgaria, the paid financial resources for adverse working conditions, the number of hospitalizations and the registered mortality.

RESULTS

The comparative analysis of the number of hospitalizations in 2020 compared to 2019 is presented in Table 2.

Table 2. Number of hospitalizations for the period 2019 – 2020

Month	2019, number	2020, number	Difference, number	Difference, %
January	167'664	169'043	+1'379	+0,82
February	176'719	176'463	-256	-0,15
March	180'671	184'494	+3'823	+2,12
April	185'734	148'515	-37'219	-20,04
May	180'390	94'987	-85'403	-47,34
June	173'792	122'712	-51'080	-29,39
July	177'284	162'902	-14'382	-8,11
August	178'583	163'151	-15'432	-8,64
September	172'288	153'520	-18'768	-10,89
October	164'987	149'126	-15'861	-9,61
November	191'638	167'433	-24'205	-12,63
December	191'569	127'511	-64'058	-33,44
Total	2'141'319	1'819'857	-321'462	-15,02

Source: NHIF, 2021

According to NHIF data the number of hospitalizations is equal to the number of reported clinical pathways. Evidently, hospitalizations are declining, according to NHIF. It is evident that hospitalizations have been declining since March 2020, when the government imposed a state of emergency and suspended scheduled hospital admissions.

The reduced hospital revenues as a result of the suspended planned medical activities are compensated

увеличена през 2020 г. на 923,94 лв., като изплащането на НУР допълнително увеличава публичната средна цена на хоспитализация до 1012,36 лева.

by the payment of AWC for the period April - December 2020 (Table 3). The average price for CP in 2019 is BGN 808.78. It was increased in 2020 to BGN 923.94, as the payment of the AWC further increases the public average price of hospitalization to BGN 1,012.36.

Табл. 3. Стойност на отчетените и платени дейности в болничната медицинска помощ за периода 2019 г. – 2020 г.

Table 3. Value of the reported and paid activities in the hospital and medical care for the period 2019 – 2020

Месец / Month		2019 г., лв.	2020 г., лв.	Разлика, лв.	Разлика, %	НУР, лв.
		2019, BGN	2020, BGN	Difference, BGN	Difference, %	AWC, BGN
януари	January	135'140'437	139'941'409	+4'800'972	+3,55	–
февруари	February	140'013'608	153'550'674	+13'537'066	+9,67	–
март	March	143'631'092	160'090'809	+16'459'717	+11,46	–
април	April	147'171'769	132'001'168	-15'170'601	-10,31	+9'811'570
май	May	144'314'238	89'978'071	-54'336'167	-37,65	+44'268'710
юни	June	140'308'840	115'601'862	-24'706'948	-17,61	+30'245'646
юли	July	143'706'355	145'305'639	+1'599'284	+1,11	+11'614'239
август	August	146'609'971	144'901'318	-1'708'653	-1,17	+9'230'260
септември	September	140'797'225	150'099'745	+9'302'520	+6,61	+7'667'522
октомври	October	135'127'158	146'109'042	+10'981'884	+8,13	+9'232'116
ноември	November	158'016'928	166'930'240	+8'913'312	+5,64	+11'174'848
декември	December	157'025'192	136'921'211	-20'103'981	-12,80	+27'666'611
Общо	Total	1'731'862'813	1'681'431'188	-50'431'625	-2,94	+160'911'522

Източник: НЗОК, 2021 г.

Source: NHIF, 2021

Регистрираната смъртност по седмици за периода 2019 – 2020 г., по данни на Националния статистически институт (4), е представена в табл. 4. Значимо увеличение на смъртността през 2020 г. се регистрира в периода 43-та – 52-ра – седмица (средно увеличение на смъртността с 80,95%), което съвпада с вълната от повишена заболеваемост и смъртност от COVID-19. Изплатената обща стойност за НУР през 2020 г. (над 160 млн. лв.) значително надвишава намалението в приходите на болниците, в резултат на спрения планов прием (над 50 млн. лв.).

The registered mortality by weeks for the period 2019 - 2020 according to the data of the National Statistical Institute (4) is presented in table 4. A significant increase in mortality in 2020 was registered in the period week 43 - week 52 (average increase in mortality by 80.95%), which coincides with the wave of increased morbidity and mortality from COVID-19. The total amount paid for the AWC in 2020 (over BGN 160 million) significantly exceeds the decrease in the revenues of the hospitals as a result of the suspended planned admission (over BGN 50 million).

ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на броя хоспитализации показва, че след спиране на плановия прием и въвеждане на извънредно положение през март 2020 г., броят хоспитализирани пациенти за периода април – декември 2020 г. намалява с 20,2%, в сравнение със същия период за 2019 г., което понижава общия брой хоспитализации през 2020 г., в сравнение с 2019 г. с 15,02%.

DISCUSSION

The analysis of the number of hospitalizations shows that after the suspension of the planned admission and the introduction of a state of emergency in March 2020, the number of hospitalized patients for the period April - December 2020 decreased by 20.2% compared to the same period for 2019, which reduces the total number of hospitalizations in 2020 compared to 2019 by 15.02%.

Изплатените средства по КП от НЗОК за същия период, след въвеждане на извънредното положение, са 1,227 млрд. лв., като те са намалели с 6,55% в сравнение с аналогичния период през 2019 г. Изплатените финансови средства от НЗОК за НУР в размер над 160 млн. лв.

The funds disbursed under the CP by the NHIF for the same period after the introduction of the state of emergency are BGN 1.227 billion, as they have decreased by 6.55% compared to the same period in 2019. The funds disbursed by the NHIF for AWC amounting

през 2020 г. напълно компенсират намалените приходи на болниците в резултат на спрения планов прием. По този начин средната цена на хоспитализация през 2020 г. е 1012,36 лв. и е увеличена с 25% в сравнение с 2019 г. (808,78 лв.).

Спреният планов прием през периода март – октомври 2020 г. не оказва статистически значимо влияние върху регистрираната смъртност. По данни на НСИ за разглеждания период са регистрирани 54'955 бр. смъртни случая през 2020 г., в сравнение с 54'339 бр. през 2019 г. Значително увеличената смъртност в периода октомври – декември 2020 г. (41'678 смъртни случая, +69,74%), в сравнение с аналогичния период през 2019 г. (20'696 смъртни случая), се дължи изцяло на развитието на COVID-пандемията в България.

Възможният извод от липсата на статистическа зависимост между намаления брой хоспитализации и непромененото ниво на смъртност през 2020 г. в периода март – октомври е, че около 320 хил. бр. хоспитализации през 2019 г., които са отпаднали през 2020 г., най-вероятно са индуцирани от лекарите. Този феномен, който е често явление във всички здравни системи, се основава на две специфични характеристики на здравните пазари – асиметрична информация и морален хазарт. Моралният хазарт, като икономическа категория, представлява ситуация, в която едната страна се включва във високорискови действия, като знае, че е защитена от риска и другата страна ще понесе финансовите разходи. Според изследванията в исторически план (5) терминът датира от XVII век и е широко използван от английските застрахователни компании в края на XIX век. Ранната употреба на понятието носи предимно отрицателни конотации, предполагащи измама или неморално поведение.

Табл. 4. Регистрирана смъртност за периода 2019 г. – 2020 г.

Седмица	2019 г., бр.	2020 г., бр.	Разлика, бр.	Разлика, %
1	2,530	2,110	-420	-16.60
2	2,694	2,276	-418	-15.52
3	2,754	2,187	-567	-20.59
4	2,849	2,394	-455	-15.97
5	2,574	2,434	-140	-5.44
6	2,245	2,348	+103	+4.59
7	2,300	2,304	+4	+0.17
8	2,263	2,161	-102	-4.51
9	2,273	2,180	-93	-4.09
10	2,167	2,045	-122	-5.63
11	2,123	2,075	-48	-2.26
12	2,150	2,037	-113	-5.26
13	2,080	2,080	0,00	0.00
14	2,112	2,035	-77	-3.65

to over 160 million in 2020 fully compensate for the reduced revenues of hospitals as a result of the suspended scheduled admission. Thus, the average cost of hospitalization in 2020 is BGN 1,012.36 and has increased by 25% compared to 2019 (BGN 808.78).

The suspended planned admission in the period March - October 2020 does not have a statistically significant impact on the registered mortality. According to NSI data for the period under review, 54,955 deaths were registered in 2020 compared to 54,339 in 2019. Significantly increased mortality rate in the period October - December 2020 (41,678 deaths, + 69.74%) compared with the same period in 2019 (20,696 deaths) is entirely due to the development of the COVID pandemic in Bulgaria.

The possible conclusion from the lack of statistical relationship between the reduced number of hospitalizations and the unchanged mortality rate in 2020 in the period March - October is that about 320 thousand hospitalizations in 2019, which dropped out in 2020, most likely are induced by the physicians. This phenomenon, which is common in all health systems, is based on two specific characteristics of health markets - asymmetric information and moral hazard. Moral hazard, as an economic category, is a situation in which one party engages in high-risk actions, knowing that it is protected from risk and the other party will bear the financial costs. According to historical research (5), the term dates back to the 17th century and was widely used by English insurance companies in the late 19th century. The early use of the term has mostly negative connotations, suggesting fraud or immoral behavior.

Table 4. Registered mortality rates for the period 2019-2020

Week	2019, number	2020, number	Difference, number	Difference, %
1	2,530	2,110	-420	-16.60
2	2,694	2,276	-418	-15.52
3	2,754	2,187	-567	-20.59
4	2,849	2,394	-455	-15.97
5	2,574	2,434	-140	-5.44
6	2,245	2,348	+103	+4.59
7	2,300	2,304	+4	+0.17
8	2,263	2,161	-102	-4.51
9	2,273	2,180	-93	-4.09
10	2,167	2,045	-122	-5.63
11	2,123	2,075	-48	-2.26
12	2,150	2,037	-113	-5.26
13	2,080	2,080	0,00	0.00
14	2,112	2,035	-77	-3.65

15	2,092	2,024	-68	-3.25
16	2,035	2,024	-11	-0.54
17	2,051	1,979	-72	-3.51
18	1,981	1,891	-90	-4.54
19	2,120	1,910	-210	-9.91
20	1,980	2,085	+105	+5.30
21	2,001	1,895	-106	-5.30
22	1,967	1,798	-169	-8.59
23	1,931	1,917	-14	-0.73
24	1,992	1,943	-49	-2.46
25	2,027	1,924	-103	-5.08
26	1,910	1,899	-11	-0.58
27	1,953	2,136	+183	+9.37
28	1,820	2,041	+221	+12.14
29	1,867	1,843	-24	-1.29
30	1,961	1,980	+19	+0.97
31	1,856	2,157	+301	+16.22
32	1,896	2,057	+161	+8.49
33	1,920	1,972	+52	+2.71
34	1,934	1,908	-26	-1.34
35	1,861	1,933	+72	+3.87
36	1,737	1,943	+206	+11.86
37	1,751	1,911	+160	+9.14
38	1,789	1,842	+53	+2.96
39	1,827	1,841	+14	+0.77
40	1,888	1,987	+99	+5.24
41	1,888	2,077	+189	+10.01
42	1,970	2,152	+182	+9.24
43	1,911	2,359	+448	+23.44
44	2,040	2,724	+684	+33.53
45	2,194	3,225	+1,031	+47.00
46	2,027	3,922	+1,895	+93.49
47	1,954	4,376	+2,422	+123.95
48	2,076	4,707	+2,631	+126.73
49	2,126	4,698	+2,572	+120.98
50	2,112	4,332	+2,220	+105.11
51	2,136	3,904	+1,768	+82.77
52	2,120	3,202	+1,082	+51.04

Източник: НСИ, 2021 г.

Важно е да се подчертае, че структурата на информацията е ключово важна за разбирането и анализа на пазарите на здравни продукти. Асиметричната информация води до морален хазарт в здравното осигуряване, до индуцирано увеличаване на търсенето и съответно – на разходите, без да се постига адекватно подобряване на здравните продукти, респективно подобряване на здравето на пациентите.

15	2,092	2,024	-68	-3.25
16	2,035	2,024	-11	-0.54
17	2,051	1,979	-72	-3.51
18	1,981	1,891	-90	-4.54
19	2,120	1,910	-210	-9.91
20	1,980	2,085	+105	+5.30
21	2,001	1,895	-106	-5.30
22	1,967	1,798	-169	-8.59
23	1,931	1,917	-14	-0.73
24	1,992	1,943	-49	-2.46
25	2,027	1,924	-103	-5.08
26	1,910	1,899	-11	-0.58
27	1,953	2,136	+183	+9.37
28	1,820	2,041	+221	+12.14
29	1,867	1,843	-24	-1.29
30	1,961	1,980	+19	+0.97
31	1,856	2,157	+301	+16.22
32	1,896	2,057	+161	+8.49
33	1,920	1,972	+52	+2.71
34	1,934	1,908	-26	-1.34
35	1,861	1,933	+72	+3.87
36	1,737	1,943	+206	+11.86
37	1,751	1,911	+160	+9.14
38	1,789	1,842	+53	+2.96
39	1,827	1,841	+14	+0.77
40	1,888	1,987	+99	+5.24
41	1,888	2,077	+189	+10.01
42	1,970	2,152	+182	+9.24
43	1,911	2,359	+448	+23.44
44	2,040	2,724	+684	+33.53
45	2,194	3,225	+1,031	+47.00
46	2,027	3,922	+1,895	+93.49
47	1,954	4,376	+2,422	+123.95
48	2,076	4,707	+2,631	+126.73
49	2,126	4,698	+2,572	+120.98
50	2,112	4,332	+2,220	+105.11
51	2,136	3,904	+1,768	+82.77
52	2,120	3,202	+1,082	+51.04

Source: NSI, 2021

It is important to emphasize that the information structure is crucial for understanding and analyzing health product markets. Asymmetric information leads to moral hazard in health insurance, to an induced increase in demand and, accordingly - to costs, without achieving adequate improvement of health products, respectively

Асиметричността на информацията, известна още като информационна недостатъчност, възниква, когато доставчикът на здравния продукт (лекарят) притежава много по-големи познания от потребителя (пациента) и платеща (осигурителя/застрахователя). Следователно асиметричната информация в здравеопазването се появява както във взаимоотношенията лекар – пациент, така и в тези между пациент и здравноосигурителна институция. Във всеки един случай на заболяване и лечение лекарят е по-добре информиран за състоянието на пациента, отколкото самия пациент. Това поставя принципиен въпрос за степента, в която лекарят ще защитава единствено интереса на пациента и неговото здраве. Основният проблем е как да се проверят и потвърдят точната диагноза на заболяването и подходящото лечение.

Друг проблем се проявява в случаите, когато несигурността на пациента относно здравните резултати поражда търсене на допълнителни здравни продукти, които невинно са оправдани и в крайна сметка се индуцира допълнително търсене в здравната система (6).

Наличието на асиметрична информация също се проявява и между запознат със собственото си здравословно състояние в сравнение с платеща. Той плаща по-малка или никаква част от цената на получения здравен продукт, докато основната част или цялата цена се поема от платеща. При наличието на осигуровка/застраховка пациентът може да не бъде достатъчно мотивиран да се отнася отговорно към здравето си (7). В този случай основен инструмент на здравната политика е самоучастие на пациента във финансирането на здравните продукти, с цел увеличаване на отговорността му към собственото здраве и ограничаване на индуцираното търсене на здравни продукти.

Моралният хазарт в здравеопазването се проявява в пълна степен както от страна на пациента, който е склонен да потребява повече и по-скъпи здравни продукти, когато е здравноосигурен, така и от страна на доставчика, който е склонен да предоставя повече и по-скъпи здравни продукти, тъй като те се финансират в пълна степен от осигурителя/застрахователя (8). Съвкупният ефект от тези действия на потребителите и доставчиците в българската система на социално здравно осигуряване може да бъде оценен като индуцирани 320 хил. хоспитализации годишно, за които през 2019 г. са похарчени публични средства на НЗОК в размер на приблизително 259 млн. лева.

Средната цена за хоспитализация през 2020 г. е увеличена с 25%, в резултат на увеличение на цените на КП и изплащане на НУР, но подобреното финансиране не оказва влияние върху нивото на смъртност, извън ефекта от COVID пандемията през последното тримесечие на годината.

Обективната ситуация в извънредната епидемична обстановка предоставя възможност за прогнозиране на размера на индуцираното търсене в българската здравна система и формулиране на няколко възможни извода за подобряване на здравната политика и икономика в сферата на болничната медицинска помощ в България.

1. Епидемичната обстановка ограничава индуцираното търсене на здравни продукти и броят на хоспитализа-

improvement of patients' health.

Asymmetry of information, also known as information insufficiency, occurs when the provider of the health product (physician) has much greater knowledge than the consumer (patient) and the payer (guarantor / insurer). Therefore, asymmetric information in healthcare appears both in the physician-patient relationship and in those between a patient and the health insurance institution. In each case of illness and treatment, the physician is better informed about the patient's condition than the patient himself. This raises the fundamental question about the extent to which the physician will protect only the patient's interest and health. The main problem is how to check and confirm the exact diagnosis of the illness and the appropriate treatment.

Another problem arises in cases where the patient's uncertainty about health outcomes raises the demand for additional health products, which are not always justified and ultimately leads to inducing additional demand in the health system (6).

The presence of asymmetric information is also manifested between those familiar with their own health compared to the payer. He pays less or no part of the price of the received health product, while the main part or the total price is assumed by the payer. In the existence of insurance, the patient may not be sufficiently motivated to take responsibility for his or her own health (7). In this case, the main instrument of health policy is the patient's participation in the financing of health products in order to increase his responsibility for his own health and limit the induced demand for health products.

Moral hazard in healthcare is fully manifested both by the patient, who tends to consume more and more expensive health products when he has health insurance, and by the provider, who is willing to provide more and more expensive health products, as they are fully funded by the guarantor / insurer (8). The total effect of these actions by consumers and providers in the Bulgarian social health insurance system can be estimated at 320 thousand induced hospitalizations per year, for which in 2019 the National Health Insurance Fund has spent approximately BGN 259 million in public funds.

The average cost of hospitalization in 2020 increased by 25% as a result of rising CP prices and payment for AWC, however improved funding did not affect the mortality rate outside the effects of the COVID pandemic in the last quarter of the year.

The objective situation during the state of epidemic emergency provides an opportunity to predict the size of the induced demand in the Bulgarian health system and to formulate several possible conclusions for improving health policy and the economy in the field of hospital and medical care in Bulgaria.

1. The state of the epidemic limits the induced demand for health products and the number of hospitalizations

циите за 2020 г. (1,820 млн. бр.) може да бъде разглеждан като реалистично търсене на здравни продукти, необходимо за индивидуалното и общественото здраве.

2. Изплащането на финансови средства за НУР, които по никакъв начин не са свързани с реални медицински дейности и не допринасят за подобряване на общественото здраве, относно намаляване на смъртността, е неефективно и трябва да бъде преразгледано.
3. Регистрираният реалистичен брой хоспитализации през 2020 г. предоставя възможност за увеличаване на цените на КП средно с 25%, в рамките на съществуващия бюджет на НЗОК за 2021 г. По този начин ще бъде намалена значителната разлика в цените на здравните продукти между нашата страна и другите страни членки на ЕС.
4. За да бъдат ограничени стимулите за индуцирани хоспитализации, е необходимо да се въведе споделено плащане от страна на пациентите за хоспитализация, в примерен размер на 10% от цената на КП, но не повече от 200 лв. Този инструмент на здравна политика успешно се прилага във Франция (9), Швейцария (10) и др.
5. Приложението на политиката за делегирани бюджети на болниците е допълнителен инструмент за ограничаване на публичните разходи, който гарантира липсата на дефицит в бюджета на НЗОК, въпреки увеличените цени на КП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въвеждането на извънредната епидемична обстановка в България, спирането на плановия прием в болниците и липсата на промяна в нивото на смъртността за периода март – октомври 2020 г., в сравнение със същия период за 2019 г., предоставя възможност да бъде направено обосновано предположение, че намаленият брой хоспитализации, с 320 хил. бр. през 2020 г., съответства на обема на индуцираното търсене на здравни продукти – феномен, основан на асиметричната информация и моралния хазарт, присъщи на всички здравни системи в света, независимо от тяхната структура и финансиране.

Решението за изплащане на финансови средства за НУР, които не са свързани с реални медицински дейности и не допринасят за подобряване на общественото здраве, е неефективно и е необходимо да бъде преразгледано.

Регистрираният реалистичен брой хоспитализации през 2020 г. предоставя възможност за увеличаване на цените на клиничните пътеки с 25%, в рамките на съществуващия бюджет на НЗОК. За да бъдат ограничени стимулите на индуцирани хоспитализации, е необходимо да се въведе споделено плащане от страна на пациентите за хоспитализация, в примерен размер на 10% от цената на клиничната пътека, но не повече от 200 лева. Този инструмент на здравна политика успешно се прилага в редица европейски страни като Франция и Швейцария.

in 2020 (1.820 million) can be considered as a realistic demand for health products necessary for individual and public health.

2. The disbursement of financial resources for AWC that are in no way related to real medical activities and do not contribute to improving public health in terms of reducing mortality is inefficient and needs to be reconsidered.
3. The registered realistic number of hospitalizations in 2020 provides an opportunity to increase the prices of CP by an average of 25% within the existing NHIF budget for 2021. This will reduce the significant difference in the prices of health products between our country and other EU Member States.
4. In order to limit the incentives for induced hospitalizations, it is necessary to introduce a shared payment by patients for hospitalization in an approximate amount of 10% of the price of CP, but not more than BGN 200. This health policy instrument is successfully implemented in France (9), Switzerland (10) and others.
5. The implementation of the policy on delegated budgets of hospitals is an additional tool for limiting public expenditures, which guarantees the absence of a deficit in the NHIF budget, despite the increased prices of CP.

CONCLUSION

The introduction of a state of epidemic emergency in Bulgaria, the suspension of the planned admission to hospitals and the absence of change in the mortality rate for the period March - October 2020 compared to the same period for 2019 provide an opportunity to make a reasonable assumption that the reduced with 320,000 number of hospitalizations in 2020 corresponds to the volume of induced demand for health products - a phenomenon based on asymmetric information and moral hazard inherent in all health systems in the world, regardless of their structure and funding.

The decision to disburse funds for AWC that are not related to real medical activities and do not contribute to improving public health is ineffective and needs to be reconsidered.

The registered realistic number of hospitalizations in 2020 provides an opportunity to increase the prices of clinical pathways by 25% within the existing NHIF budget. In order to limit the incentives for induced hospitalizations, it is necessary to introduce a shared payment by patients for hospitalization in an approximate amount of 10% of the price of the clinical path, but not more than BGN 200. This health policy instrument is successfully implemented in a number of European countries such as France and Switzerland.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al., A Novel Coronavirus From Patients with Pneumonia in China, 2019, NEnglJMed, 2020, 382, 727-733.
2. COVID-19 Coronavirus Pandemic, www.worldometers.info/coronavirus/.
3. Unified information portal COVID-19, <https://coronavirus.bg>.
4. National Statistical Institute, Deaths by weeks, age, sex, and regions, <https://infostat.nsi.bg>
5. Dembe A., Boden L., Moral Hazard: a question of mortality? Wayback Machine New Solut, 2000, 10(3), 257-279.
6. Stiglitz J., Incentives and Institutions in the Provision of Health Care in Developing Countries: Towards an Efficient and Equitable health Care Strategy The World Bank IHCA Meetings, Rotterdam, June 7, 1999.
7. Gayner M., Haas-Wilson D., Vogt W., Are Invisible Hands Good Hands? Moral Hazard, Competition, and the Second Best in Health Care Markets, NBER, Cambridge, 1998.
8. Einay L., Finkelstein A., Moral Hazard in Health Insurance: What We Know and How We Know It, JEurEconAssoc, 2018, 16(4), 957-982.
9. Chassaniol J-L, Sair Ph., Hedonin M., The French Healthcare and Hospital System, Health Management, 2008, 10(3), 312-328.
10. Wegmüller B., Berger S., Overview of the Swiss Healthcare System, 2010, 12(3/4), 369-375.

Адрес за кореспонденция:

Проф.Тони Веков, дмн
 Медицински университет – Плевен
 e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

Address for correspondence:

Prof. Toni Vekov
 Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven
 e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

ПРЕГЛЕД НА ВИДОВЕ ИНОВАТИВНИ МОДЕЛИ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ЗАПЛАЩАНЕ НА ГЕННИ ТЕРАПИИ, В СВЕТОВЕН МАЩАБ – ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ ОГРАНИЧЕНИЯ

Адриана Дачева¹, Славейко Джамбазов²,
Тони Веков³

¹ НТА ООД

² Факултет по обществено здраве

³ Факултет по фармация, МУ – Плевен

РЕЗЮМЕ

Над 300 генни терапии срещу болести се изпитват в световен мащаб. Очаква се до 5 години фармацевтичната индустрия да осигури качествено нов тип терапии за нелечими заболявания като болестта на Алцхаймер, хемофилия тип В, някои онкозаболявания, резистентни на антибиотици инфекции и други. Същевременно с това обаче, достъпът до тези иновативни терапии се превръща във все по-голямо предизвикателство.

Тази статия има за цел да направи кратък обзор на различните видове иновативни модели на заплащане, използвани в световен мащаб, какво адресират те и с какви проблеми се справят, какви са техните предимства и възможни ограничения.

Ключови думи: генни терапии, видове финансови модели на заплащане, предимства, възможни ограничения, приложение, платеж, несигурност

ВЪВЕДЕНИЕ

Генните терапии (GT) са считани за еднократно трансформиращо лечение, даващо полза през целия живот на пациента. Тези нови терапии обаче представляват едно предизвикателство към традиционния бизнес модел. Една от най-големите пречки в момента, пред която са изправени здравните власти и индустрията, е как да бъдат оценявани по най-подходящ начин тези иновативни терапии. Как да бъдат финансирани, поради високите си цени, които оказват голямо напрежение и тежест върху здравните бюджети на платците, и как да бъде намалена несигурността, свързана с дългосрочната ефикасност и безопасност на GT, често обусловена от сравнително кратка продължителност на проучването, включваща ограничен брой пациенти.

Основната концепция на генната терапия е да представи ген с капацитета (възможността) да лекува или предотвратява прогресията на заболяване. Вместо да лекува симптоми на заболяване, което само по себе си представлява едно продължително и скъпо начинание, еднократното лечение с генна терапия има потенциала да разреши гене-

OVERVIEW OF THE TYPES OF INNOVATIVE MODELS USED TO PAY FOR GENE THERAPIES WORLDWIDE - ADVANTAGES AND POSSIBLE LIMITATIONS

Adriana Dacheva¹, Slaveiko Dzhambazov²,
Toni Vekov³

¹ HTA,

² Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

³ Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

ABSTRACT

Over 300 gene therapies for the treatment of various diseases are being tested worldwide. Within 5 years, the pharmaceutical industry is expected to provide a qualitatively new type of therapies for incurable diseases such as Alzheimer's disease, hemophilia type B, some cancers, antibiotic-resistant infections, and others. At the same time, however, access to these innovative therapies is becoming an increasing challenge.

This article aims to give a brief overview of the different types of innovative payment models used worldwide, what they address and what problems they deal with, what are their advantages and possible limitations.

Key words: gene therapies, types of financial models for payment, advantages, possible limitations, implementation, Payers, uncertainty

INTRODUCTION

Gene therapies are considered as a single transformative treatment giving lifetime benefits for the patient. However, these new therapies pose a challenge for the traditional business model. One of the biggest obstacles that health authorities and industry are facing, is how to assess these innovative therapies appropriately. How to be funded due to high prices which exert great tension on health budgets, and how to reduce uncertainty related to long-term efficacy and safety of gene therapies, often related to a relatively short study duration with limited number of patients.

The main concept of gene therapies is to present a gene with the capacity (possibility) to treat or prevent a disease progression. Instead of treating symptoms, which by its own represent a long-term and expensive endeavor, a single treatment with gene therapy has the potential to solve a genetic problem at its core. It can help the sick tissues and organs to work properly. Gene therapies

тичен проблем в самата му основа. Тя може да помогне на болните тъкани и органи да заработят правилно. Генната терапия предоставя нормално копиране на ген в клетка, в която този ген е дефектен (1,2).

Лечебният потенциал на генната терапия обхваща голямо разнообразие от редки заболявания, включително еднородни разстройства като муковисцидоза, хемофилия и сърповидно-клетъчна болест. Освен това има обнадеждаващи данни за потенциална употреба при лечение и профилактика на по-сложни заболявания като рак, сърдечни заболявания, психични заболявания и HIV инфекция.

Очаква се генните терапии да демонстрират своите ползи за дълъг период от време, вариращ от няколко години до целия остатъчен живот на пациента. Въпреки това, съгласно настоящата парадигма на плащанията, разходите за много от тези терапии по необходимост ще бъдат направени по време на администрирането им. За голяма част от пациентите достъпът до тези животоспасяващи лекарства може да бъде непосилен предвид очакваните високи разходи извън джоба (out-of-pocket). В допълнение, платците и производителите изразяват притеснение по отношение на големите предварителни разходи за терапии, за които все още няма доказателства в подкрепа на прогнозираните дългосрочни ползи, и за които ще се наложи да плащат. Въздействието върху бюджета също предизвиква притеснение у платци и доставчици на услуги, особено за терапии, предназначени за лечение на значително големи популации от пациенти. И не на последно място – препятствие представлява и определянето на ползата. Заинтересованите страни трябва да разберат, че ползата ще означава различни неща за различни хора и в резултат на това платците трябва да разберат как да се измери здравната интервенция срещу тази полза, която носи тя (3,4).

Бъдещето е в генните терапии, но готови ли са здравните системи да се справят с предизвикателствата и несигурността, които тези иновативни, скъпоструващи терапии, носят със себе си? Редица заинтересовани страни в бранша, включително производители, групи за защита на пациентите и платци, са осъзнали необходимостта от адаптиране / промени в стандартната система за заплащане, които да адресират всички тези ключови предизвикателства, в случай, че генната терапия стане широкодостъпна в близкото бъдеще (3,4).

Цел на изследването

Идентифициране на различните видове иновативни модели на заплащане, анализ и представяне на предимствата и ограниченията, свързани с въвеждането на различни видове модели на заплащане на генни терапии по света.

Методи

Литературен обзор на публикувани данни, свързани с различните видове модели на заплащане на генни терапии, обхващащ периода 2017 – 2020 г. Анализ на данните и извличане на заключения относно ползите от имплементиране и различните ограничения, свързани с приложението на всеки един от разглежданите модели на заплащане.

provide a normal copying of a gene to a cell in which this gene is defective (1,2).

The curative potential of gene therapies covers a variety of rare diseases, including monogenic disorders such as cystic fibrosis, hemophilia and sickle cell disease. Furthermore, there is an encouraging data on potential use in the prevention and treatment of more complex diseases such as cancer, heart diseases, mental illnesses, and HIV infection.

Gene therapies are expected to manifest their benefits over a long period of time, ranging from several years to the patients' entire residual life. However, according to the current payment paradigm, the cost of many of these therapies will necessarily be incurred during administration. For most patients, the access to these life-saving drugs may be unaffordable given the expected out-of-pocket costs. In addition, payers and manufacturers are concerned about the high preliminary costs of therapies, for which they have to pay when there is still no evidence to support the projected long-term benefits. The budgetary impact is also a concern for payers and suppliers, especially for therapies intended to treat a significantly large patient populations. Last but not least, determining the benefits is also an obstacle. Stakeholders need to understand that the benefit has a different meaning for different people, and as a result, payers need to understand how to measure health intervention according to the benefit it brings (3,4).

The future lies in gene therapies, but are our health systems ready to manage the challenges and uncertainties that these innovative, expensive therapies bring with them? A number of stakeholders in the branch, including manufactures, patient protection groups and payers, have realized the need of adaption / changes to the standard payment system to address all these key challenges in case gene therapies become widely available in the near future (3,4).

Aim of the study

Identification of the different types of innovative payment models, analysis and presentation of benefits and limitations associated with their introduction for gene therapies worldwide.

Methods

Literature review of published data related to the different types of payment models for gene therapies, covering the period 2017 - 2020. Data analysis and conclusions are made about the benefits of implementation and the various limitations associated with the application of each of the considered payment models.

Иновативни модели на заплащане на генни терапии

Няма „универсален размер за всичко“, а разнообразието от технологии и подходи означава, че може да са необходими множество опции за заплащане и в някои случаи дори ще се наложи те да бъдат комбинирани. Системата трябва да бъде достатъчно гъвкава, за да могат да бъдат адаптирани и имплементирани различни модели за заплащане.

Таблица 1 представя различни видове иновативни модели на заплащане на генни терапии, които намаляват несигурността (5).

Таблица 1. Видове иновативни модели на заплащане на генни терапии, които намаляват несигурността

Вид модел на заплащане	Описание
Анютетни вноски /Частично плащане	Плащанията се разпределят и извършват за определен период от време, от месеци до години.
Заплащане според показан резултат	Иноваторските компании получават заплащане за своите генни терапии въз основа на взаимно договорени времеви мерки и постижения на базата на демонстрирани клинични резултати в реалната терапевтична практика.
Потребителски заем	Заем, изтеглен директно от пациента.
Директно плащане / дистрибуция	Платецът закупува генната терапия директно от производителя.
Разширено обединяване на риска	Специален фонд, при който няколко заинтересовани страни разпределят част от своите премии или бюджет за разширена група пациенти, които отговарят на условията за генна терапия.
Подпомагане / субсидиране на отделни пациенти	Финансова помощ за пациентите и техните разходи, свързани с приложението на генната терапия.
Отстъпки / таван на приходите	Цената на терапията се намалява с процент, ако общите приходи надвишават определен таргет.
Презастраховка на застрахователя	Вид застрахователно покритие за генна терапия.

Innovative payment models for gene therapies

There is no “one-size-fits-all” and the variety of technologies and approaches means that many payment options may be needed and, in some cases, combination of them. The system must be flexible enough to adapt and implement different payment models.

The following table 1 presents different types of innovative payment models for gene therapies that manage the uncertainty (5).

Table 1. Different types of innovative payment models for gene therapies that manage the uncertainty

Type of payment model	Description
Annuity / Installments	The payments are distributed and made for a certain period, from months to years .
Pay for performance	Innovative companies receive payment for their gene therapies based on mutually agreed time measures and achievements based on demonstrated clinical outcomes in real therapeutic practice.
Consumer mortgage	Mortgage, taken out directly from the patient.
Direct payment / distribution	The payer buys the gene therapy directly from the manufacturer.
Expanded risk pools	Special fund in which stakeholders distribute part of their premiums or budget to an extended group of patients who meet the gene therapy treatment requirements.
Patient assistance / subsidy	Finance assistance for patients and costs associated with the gene therapy application.
Discounts and revenue caps	The price of the therapy is reduced by a certain percent if the total revenue exceeds a certain target.
Re-insurance	Type of insurance coverage for gene therapy.

Трета страна, кредитор	Трета финансова страна закупува генната терапия и договаря плащане с платеца.
Здравна криптовалута	Преобразува нарастващите резултати, получени от лечението, в обща търгуема валута като еквиваленти за година спечелен живот.

Малко по-обстойно ще бъдат представени някои от най-използваните финансови модели за заплащане на генни терапии, с техните предимства и недостатъци.

1. Annuity/Installment-based Contracts (5) - плащанията са разпределени за определен период от време - от месеци до години. Този финансов модел е приложим по цял свят.



Предимства:

- плащанията на вноски разпределят финансовия риск върху платеца във времето.

Възможни ограничения:

- Какво се случва с оставащите разходи в случай на смърт на пациента?
- Не се адресира отговора към лечението.
- В системите с много и различни Платци, как плащанията следват пациентите, когато те сменят платеца на предоставяната здравна грижа?

2. Pay for performance/outcome (5) - плащания въз основа на взаимно договорени мерки във времето и реални постижения по отношение на клиничното представяне или постигнати крайни резултати. Този финансов модел е приложим по цял свят.



Предимства:

- Елиминира плащането за липса на отговор или неуспех за постигане на конкретен резултат.

Thirdy Party, Creditor	Third finance party purchases the gene therapy and negotiates payment with the payer.
Health coin	Converts the growing results obtained from the treatment into a common marketable currency as equivalents for life-years gained

Some of the most used payment models for gene therapies, with their benefits and limitations, are presented more detailed.

1. Annuity/Installment-based Contracts (5) – payments are distributed over a certain period – from months to years. This financial model is applicable worldwide.

Benefits:

- installment payments distribute the financial risk of the payer over time.

Possible limitations:

- What happens with remaining costs in case of patient's death?
- Response to treatment is not addressed.
- What happens when patients change the payer of the provided health care in systems with many and different payers?

2. Pay for performance/outcome (5) – payment model based on mutually agreed measures over time and real achievements in terms of clinical outcome or achieved results. This financial model is applicable worldwide.

Benefits:

- Eliminates payment when there is no response to treatment or when a specified health outcome is not achieved.

Възможни ограничения:

- Изискват оценка на отговора / резултата;
- Получаването на отговор към терапията може да отнеме много време;
- Хетерогенността на отговора на пациента създава известни предизвикателства;
- Може да се наложи разработване на уникална мярка за измерване на отговора към терапията.

3. **Consumer mortgage (6)** - пациентът получава личен заем, за да си позволи предварително плащане за лечение извън редовното здравно осигуряване и изплаща заема на периодични вноски. Плащанията спират, ако пациентът умре или лечението се провали.

Предимства:

- Адресира несигурността относно клиничните ползи;
- Преминаване от авансовото плащане към годишна такса за изпълнение.

Възможни ограничения:

- Непроверен механизъм;
- Много хора не могат да си позволят плащания;
- Пациентът поема разходите за финансиране, освен ако производителят не предложи по-ниска цена.

4. **Expanded risk pools (5)** - специален фонд, при който няколко заинтересовани страни разпределят част от своите премии или бюджет за разширена група пациенти, които отговарят на условията за генна терапия. Този модел на заплащане, комбинация от публично и частно финансиране от заинтересовани страни, като благотворителни фондации, може да помогне за запазване на премиите и споделянето на разходите на относително управляеми нива. Този модел може да изисква частни платци, работодатели и правителства да разпределят част от бюджетите за здравеопазване в специален фонд за генни терапии. Този финансов модел е приложим при пазари със застрахователно покритие за здравеопазване.

Предимства:

- Специфично заделяне на средства;
- Разпределяне на разходите между всички в застрахователния пул, вместо налагане на неразумно финансово бреме върху едно конкретно дадено лице;
- Позволява интервенция с дългосрочни резултати да бъде финансирана и разходите за нея споделени от последователни застрахователи.

Възможни ограничения:

- Високи премии;
- Колко голям е рисковият пул;
- Достатъчно финансиране от застрахователите в рисковия пул;

Possible limitations:

- Requires answer / result assessment;
- Response to treatment can take a long time;
- Heterogeneity of patient's response creates certain challenges;
- A unique measure may need to be developed to measure the response to treatment.

3. **Consumer mortgage (6)** – the patient receives a personal mortgage to afford an advance payment of treatment outside the regular health insurance and pays the mortgage in periodic installments. Payments stop if the patient dies or the treatment fails.

Benefits:

- Addresses uncertainty about clinical outcomes;
- Switching from the advance payment to an annual performance fee.

Possible limitations:

- Unverified mechanism;
- Many people cannot afford payments;
- The patient bears the financing costs unless the manufacturer offers a lower price.

4. **Expanded risk pools (5)** – a special fund in which several stakeholders distribute part of their premiums or budget to an extended group of patients who meet the gene therapy treatment requirements. This payment model, a combination of public and private funding of stakeholders, such as charitable foundations, could help keep premiums and share costs at relatively manageable levels. This model may require private payers, employers, and governments to distribute part of the health budgets to a special fund for gene therapies. This financial model is applicable in markets with health insurance coverage.

Benefits:

- Specific allocation of funds;
- Distribution of costs among all stakeholders in the insurance pool, instead of imposing an unreasonable financial burden on a particular person;
- Allows interventions with long-term results to be financed and its costs shared by successive insurers.

Possible limitations:

- High premiums;
- Size of the risk pool;
- Sufficient funding from insurers in the risk pool;

- Има ли стимули за застрахователите да останат в рисковия пул.

5. Re-insurance (6) - финансово споразумение, което ограничава излагането на застраховател или институция на риска от неочакван праг на цена или обем на лечение с висока цена.

Предимства:

- Облекчава краткосрочно натиска върху бюджета.

Възможни ограничения:

- Може да се плащат значителни премии;
- Разпределя риска, но не разглежда дългосрочната устойчивост.

6. Thirdy Party, Creditor (3) - платецът получава заем от финансова институция, за да позволи авансово плащане на производителя, с погасяване на заема на периодични вноски. Плащанията спират, ако пациентът умре или лечението се провали. Този финансов модел е приложим в САЩ.

Предимства:

- Адресира несигурността на платеща относно клиничните ползи;
- Променя авансовото плащане към плащане на годишна такса за изпълнение.

Възможни ограничения:

- Непроверен механизъм;
- Необходимо е да адресиране към пациента, който преминава от един здравен застраховател към друг;
- Платецът поема разходите за финансиране.

7. HealthCoin (2) – финансов модел, който преобразува нарастващите резултати, получени от лечение с терапия, в обща търгуема валута като еквиваленти за година живот. Обвързва цената на терапията с пациента през целия му живот. Този финансов модел е приложим при пазари със застрахователно покритие за здравеопазване.

Предимства:

- разпределя цената на лечението за много по-дълъг период от време;
- годишните разходи са обвързани с пациента и го следват през целия му живот.

Възможни ограничения:

- предположение, че лечението е постоянно и се прилага еднакво за всички възрасти.

Таблица 2 представя едно обобщено сравнение на характеристиките на разглежданите иновативни модели на заплащане на генни терапии, използвани в световен мащаб.

- Are there incentives for insurers to stay in the risk pool.

5. Re-insurance (6) - a financial agreement that restricts the exposure of an insurer or an institution to the risk of an unexpected price threshold or volume of high price treatment.

Benefits:

- Relieves short-term pressure on the budget.

Possible limitations:

- Significant premiums can be paid;
- Distributes the risk, but does not review long-term sustainability.

6. Thirdy Party, Creditor (3) – the payer receives a mortgage from a financial institution to allow an advance payment to the manufacturer, with repayment of the mortgage in a periodic installments. The payments stop if the patient dies or the treatment fails. This financial model is applicable in the USA.

Benefits:

- Addresses the payer's uncertainty about clinical outcomes;
- Changes the advance payment to an annual performance fee.

Possible limitations:

- Unverified mechanism;
- It is necessary to address the patient changes health insurers;
- The payer bears financial costs .

7. HealthCoin (2) – a financial model that converts the growing results obtained from treatment to a common marketable currency as equivalent for life-years gained. It links the price of the therapy with the patient for his entire life. This financial model is applicable in markets with health insurance coverage.

Benefits:

- Distributes the treatment price in a much longer period of time;
- Annual costs are linked to the patient and followed throughout his entire life.

Possible restrictions:

- Assumption that the treatment is constant and is applied equally to all ages.

The following table 2 presents a generalized comparison of the reviewed innovative payment models characteristics.

Таблица 2. Сравнение на характеристиките на иновативните модели на заплащане на генни терапии, използвани в световен мащаб

Table 2. Generalized comparison of the reviewed innovative payment models characteristics

Модел на заплащане	Изпълнимост	Приемливост	Тежест	Финансова привлекателност	Appeal (Платци)	Appeal (Производители)
<i>Payment model</i>	<i>Feasibility</i>	<i>Acceptability</i>	<i>Weight</i>	<i>Financial attractiveness</i>	<i>Appeal</i>	<i>Payment model</i>
Финансиране въз основа на здравни резултати / Health outcomes-based funding						
Анютетни вноски/Частично плащане	+++	+++	+++	+++	+++	++
Annuity/installments						
Заплащане според показан резултат	+++	+++	+++	+++	+++	++
Pay for performance						
Finance-based funding						
Потребителски заем	++	++	++	+++	+	+++
Consumer mortgage (healthcare loans for payers)						
Директно плащане	+	X	+++	+	+	X
Direct payment						
Разширено обединяване на риска	+	+	++	+++	+++	+++
Expanded risk pools (Pooled funded)						
Таван на цените/обема	+++	+++	X	+++	+++	+
Price caps/volume caps						
Рабат/Отстъпки	+++	+++	X	+++	+++	++
Rebates/discounts						
Презастраховка на застрахователя	++	+	++	+++	+++	+++
Re-insurance						
Трета страна, кредитор	+	X	++	+++	+	+++
Third party creditor						
Здравна криптовалута	+	X	+++	++	+	+
HealthCoin						

+ ниско ниво на значимост / low level of significance
 ++ важно / important
 +++ много високо ниво на значимост / very high level of significance
 X нито едно от изброените / none of the above

+ low level of significance
 ++ important
 +++ very high level of significance
 X none of the above

ИЗВОДИ

Необходими са иновативни модели на заплащане за достъп до генни терапии, които да адресират високите разходи, с които е съпроводено тяхното приложение, несигурността по отношение на ефективността на лечението в дългосрочен план, както и измерването на ползата от терапията. Важно е да познаваме в детайли различните финансови модели, да познаваме техните плюсове и минуси, за да знаем кой / кои са най-подходящи за имплементиране в локална среда, в зависимост от организацията на конкретната здравна система.

Генните терапии представляват вълнуваща възможност, но също така носят със себе си и големи предизвикателства пред системите на здравеопазване. Иновативните финансови модели са адресирани към:

- Подкрепяне на финансовата устойчивост на здравните системи;
- Желанието да се насърчи достъпът на бенефициални продукти до пациентите;
- Възнаграждаване на иновациите в пренебрегвани терапевтични области;
- Намаляване на несигурността относно големината и трайността на ползите.

Съществуват различни иновативни модели на заплащане, тъй като един модел на плащане може да не е достатъчен и приложим за различните здравни системи. В някои се случаи се налага дори комбинация от няколко модела. Всеки модел трябва да бъде съобразен с локалната среда, в която ще бъде прилаган и съобразен с конкретната здравна система. В този смисъл, различните модели на плащане предполагат и различни компромиси. Важно е да се разбере, че само организацията на здравната система, структурата на финансиране и управление, и готовността на заинтересованите страни да преговарят ще определят успеха на всеки един от представените модели на плащане. Част от иновативните модели за заплащане, представени в настоящия обзор, са вече успешно приложени за реимбурсиране на генни терапии в Европа и по света.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. UK Parliament, House of Lords - Science and Technology Committee. First Report - Regenerative medicine. 2013.
2. House of Commons - Science and Technology Committee. Regenerative medicine - Fifteenth Report of Session 2016–17. 2017. Available from: <https://www.publications.parliament.uk/pa/cm201617/cmselect/cmsctech/275/275.pdf>
3. Neumann, U. Can we afford to pay for future cures? Reuters Events, Jan 24, 2020. <https://www.reutersevents.com/pharma/access-and-evidence/can-we-afford-pay-future-cures>

Адрес за кореспонденция:

Адриана Дачева
HTA ООД
Бул. България № 109
1404 София
e-mail: adriana@hta.bg

CONCLUSION

Innovative payment models are needed for access to gene therapies to address the high costs associated with their application, the uncertainty regarding the effectiveness of treatment in long-term plan and the outcomes measurement of the therapy. It is important to know in detail the different financial models, to know their pros and cons to understand which are the most suitable for implementation in the local environment, depending on the specific healthcare organization.

Gene therapies present an exciting opportunity, but they also bring great challenges to health systems. Innovative financial models are addressed to:

- Support the financial sustainability of health systems;
- Promote the access to beneficial products to patients;
- Reward innovation in neglected therapeutic areas;
- Reduce uncertainty about the size and duration of outcomes.

There are different innovative payment models, as one payment model may not be sufficient and applicable to different health systems. In some cases, even a combination of several models is required. Each model must be tailored in accordance with local environment and the specific health system. Different payment models suggest different compromises. Healthcare system organization, funding and management structure, and the willingness of stakeholders to negotiate determine the success of each of the presented payment models. Some of the presented innovative payment models have already been applied successfully for the reimbursement of gene therapies in Europe and around the world.

4. Stein, R. "At \$2.1 million, new gene therapy is the most expensive drug ever," NPR, May 24, 2019.
5. Micklus, A., Pharma Intelligence Informa, Gene Therapy: A Paradigm Shift in Medicine, November 2018 <https://pharmaintelligence.informa.com/~media/informa-shop-window/pharma/whitepapers/dmhc-gene-therapy-whitepaper.pdf>
6. Hampson, G. Towse, A., et al., Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system, Journal of Comparative Effectiveness Research, 2017

Address for correspondence:

Adriana Dacheva
Partner and Operations Director
HTA Ltd.
e-mail: adriana@hta.bg

ГЕНЕТИЧНА ВАРИАБИЛНОСТ RS174547 В ДЕСАТУРАЗНИЯ ГЕН FADS1 И ЧЕСТОТА НА КОНСУМАЦИЯ НА ХРАНИ, БОГАТИ НА НАСИТЕНИ, МОНОЕНАСИТЕНИ И ПОЛИЕНАСИТЕНИ МАСТНИ КИСЕЛИНИ СРЕД БЪЛГАРСКА ПОПУЛАЦИЯ

Елена Кузова, Цвета Георгиева, Веселка Дулева
Национален център по общественото здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Въведение: Открити са около 500 единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs), засягащи гените FADS1 и FADS2, които кодират важните за метаболизма на дълговерижните полиненаситени мастни киселини (PUFA) ензими - делта-5-десатураза и делта-6 десатураза. Все повече научни данни се натрупват, в подкрепа на тезата, че тези генни варианти трябва да се взимат под внимание, когато се определят хранителните потребности от полиненаситени мастни киселини.

Цел: В настоящото проучване сме генотипирали 120 доброволци за вариантите на единичния нуклеотиден полиморфизъм rs174547 във FADS1 гена, и сме оценили честотата на консумация на храни и продукти, съдържащи различни мастни киселини, като важна стъпка от охарактеризирането на този генетичен вариант като потенциален биомаркер при определянето на риск от развитие на коронарно-артериална болест (КАБ) или дислипидемия в бъдеще.

Методи: За целта на всеки доброволец е взета ДНК проба по неинвазивен метод и е определен генният вариант чрез полимеразна верижна реакция в реално време (Real-Time PCR). Чрез анкетния метод за честота на консумация на храни се събра информация за хранителен прием на продукти и храни, богати на различни видове мазнини.

Резултати и заключение: Резултатите показват, че честотата на консумацията на различни видове храни, съдържащи полезни мазнини, като риба и морски дарове, ядки, авокадо и различни семена, е доста ниска като цяло сред изследваната популация. Не беше установена разлика в честотата на консумация между различните генотипове T/T и C/T, регистрирани в проучването. Последният факт е предпоставка за по-задълбочени проучвания на нутригенетичното взаимодействие между хранителния модел (в случая недостатъчен прием на полезни мазнини), генетичната предразположеност (генен вариант на FADS1 гена) и здравия риск (развитие на дислипидемии и/или сърдечносъдови заболявания).

GENETIC VARIABILITY RS174547 IN THE DESATURASE FADS1 GENE AND FREQUENCY OF CONSUMPTION OF FOODS RICH IN SATURATED, MONOUNSATURATED AND POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AMONG BULGARIAN POPULATION

Elena Kuzova, Tzveta Georgieva, Veselka Duleva
National Centre of Public Health and Analyses

ABSTRACT

Introduction: About 500 single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been identified, affecting the FADS1 and FADS2 genes, which encode the enzymes delta-5-desaturase and delta-6 desaturase, which are important for the metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFA). More and more scientific data is accumulating to support the thesis that these gene variants must be taken into account when determining the nutritional needs of polyunsaturated fatty acids.

Aim: In the present study, are genotyped 120 volunteers for genetic variants of the single nucleotide polymorphism rs174547 in the FADS1 gene, and are evaluated the frequency of consumption of foods and products containing different fatty acids as an important step in characterizing this genetic variant as a potential biomarker in determining risk from the development of coronary artery disease (CAD) or dyslipidemia in the future.

Methods: DNA sample was taken from each volunteer by a non-invasive method, and the gene variant was determined by real-time polymerase chain reaction (Real-Time PCR). The survey method for the frequency of food consumption collected information on food intake of products and foods rich in different types of fats.

Results and Conclusions: The results show that the frequency of consumption of different types of foods containing healthy fats such as fish and seafood, nuts, avocado and various seeds is quite low in general among the studied population. No difference in the frequency of consumption was found between the different T/T and C/T genotypes, registered in the study. This fact is a prerequisite for more in-depth studies of the nutrigenetic interaction between the food model (in this case insufficient intake of healthy fats), genetic predisposition (gene variant of the FADS1 gene) and health risk (development of dyslipidemias and/or cardiovascular diseases).

Ключови думи: единични нуклеотидни полиморфизми, генетичен биомаркер, честота на консумация, наситени, ненаситени мазнини, генотип

ВЪВЕДЕНИЕ

Консумацията на риба и рибни продукти, като ценен източник на незаменими мастни киселини, интересува научната общност, занимаваща се с общественото здраве и се оценява от органите, следящи здравето и храненето на населението като WHO, EFSA и FAO. През 2011 г. Petrova et.al. провеждат проучване, с цел да се оцени валидността на данните на Организацията за храни и земеделие (FAO) относно наличността на рибни и растителни масла като индикатор за национален прием на n-3 мастни киселини и да се оцени населението в световен мащаб, живеещо в страни с нисък прием на n-3 мастни киселини. Резултатите показват, че България е една от страните, където рибата и съдържащите се в нея n-3 мастните киселини са почти недостъпни (риба по-малко от 200 g/седмица и алфа-линоленова киселина (ALA) по-малко от 2% от общите растителни мазнини), което пряко се отразява на мастнокиселинния състав на адипоцитната тъкан. Концентрациите на алфа-линоленова киселина и докозахексаенова киселина (DHA) в адипоцитната тъкан на доброволците от България са най-ниски в сравнение с 11-те други държави с налични данни. Установено е, че България има най-ниската наличност на ALA (1.1% от общото растително масло) и най-ниската концентрация на ALA в адипоцитната тъкан (0.34%), както и най-ниската наличност на риба (57 g/седмица) и концентрация на DHA в мастната тъкан (0.11%).

Важният извод, който правят Petrova et al., базирайки се на получените резултати, е, че този голям сегмент от населението в света, включително и България, който няма достъп и наличност от n-3 МК вероятно ще има сериозни здравни последици поради недостатъчност на n-3 мастни киселини (1).

Понастоящем е добре известна връзката между консумацията на n-3 мастни киселини (n-3 МК) и кардиоваскуларните инциденти. Много проучвания сочат, че редовната и висока консумация на ALA, DHA и EPA (ейкозапентаенова киселина), набавени от риба и морски продукти и от олия, богати на ALA, имат протективен ефект при сърдечносъдови заболявания, дислипидемии и внезапна сърдечна смърт (2, 3).

От друга страна, доста обезпокояващи са данните за нарастващия брой на лицата с дислипидемии и коронарно-артериална болест на сърцето сред българите. По данни на Националния статистически институт в международен контекст смъртността за 2017 г. в България (общо 109791 или 1456 на 100000 души от населението) е най-високата, сравнена с други страни от ЕС, като България е на първо място по смъртност, причинена от болести на органите на кръвообръщението (1022.5 на 100 000 стандартизирано население, данните са за 2017 г.). Категорията болести на органите на кръвообращението включва хипертонична

Key words: single nucleotide polymorphisms, genetic biomarker, frequency of consumption, saturated, unsaturated fats, genotype

INTRODUCTION

Consumption of fish and fishery products as a valuable source of essential fatty acids is of interest to the scientific community dealing with public health and is evaluated by organizations monitoring the health and nutrition of the population such as WHO, EFSA and FAO. In 2011, Petrova et.al. conduct a study to assess the validity of Food and Agriculture Organization (FAO) data on the availability of fish and vegetable oils as an indicator of national n-3 fatty acid intake and to assess the global population living in countries with low intake of n-3 fatty acids. The results showed that Bulgaria is one of the countries where fish and its n-3 fatty acids were almost inaccessible (fish less than 200 g/week and alpha-linolenic acid (ALA) less than 2% of total vegetable fats), which directly affects the fatty acid composition of the adipose tissue. Alpha-linolenic acid and docosahexaenoic acid (DHA) concentrations in the adipose tissue of volunteers from Bulgaria are the lowest compared to the 11 other countries with available data. Bulgaria was found to have the lowest availability of ALA (1.1% of total vegetable oil) and the lowest concentration of ALA in adipose tissue (0.34%), as well as the lowest availability of fish (57 g/week) and DHA concentration in adipose tissue (0.11%).

The important conclusion they draw based on the results obtained, Petrova et al. is that this large segment of the world's population, including Bulgaria, which does not have access to and availability of n-3 FA is likely to have serious consequences due to insufficiency of n-3 fatty acids (1).

The relationship between n-3 fatty acid (n-3 FA) consumption and cardiovascular events is now well known. Many studies show that regular and high consumption of ALA, DHA and EPA (eicosapentaenoic acid) obtained from fish and seafood and from oils rich in ALA have a protective effect in cardiovascular disease, dyslipidemia and sudden cardiac death. (2, 3)

On the other hand, the data on the growing number of people with dyslipidemia and CVD among Bulgarians are quite worrying. According to the Bulgarian National Statistical Institute in the international context, the mortality rate for 2017 in Bulgaria (total 109791 or 1456 per 100000 population) is the highest compared to other EU countries, with Bulgaria ranking first in terms of mortality caused by diseases of the circulatory system (1022.5 per 100,000 standardized population, data are for 2017). The category of diseases of the circulatory system includes hypertension, ischemic heart disease, including acute myocardial infarction, as well as cerebrovascular diseases.

болест, исхемична болест на сърцето, в това число остър инфаркт на миокарда, както и мозъчно-съдови болести.

От нутригенетиката също е известно, че някои генетични варианти на гена, кодиращ ензима делта-5-десатураза на мастните киселини, са свързани с по-голяма честота на КАБ и че прием на n-3 полиненаситени мастни киселини модифицира в положителна посока ефекта на този генетичен вариант върху честотата на коронарно-артериалната болест. Съставът на PUFA в тъканите на човешкото тяло е от огромно значение за здравословното състояние и зависи както от хранителния прием, така и от ендогенния метаболизъм на индивида. Обмяната на PUFAs се контролира от множество гени, като сред тях особено значение имат FADS1 и FADS2 (Fatty Acid Desaturases), кодиращи делта-5 и делта-6 десатуразите, основни ензими, участващи в метаболизма на полиненаситените мастни киселини (4, 5). Десатуразите са лимитиращите скоростта ензими на реакциите на синтез на дълговерижни полиненаситени мастни киселини (LC-PUFAs): арахидонова киселина (AA); EPA и DHA от техните хранителни прекурсори линолова киселина (LA) и ALA. AA и EPA са родителските мастни киселини при образуването на ейкозаноидите, а DHA за синтез на докозаноидите (6).

Плазмените нива на дълговерижните полиненаситени мастни киселини се определят както от хранителния прием, така и от ендогенния метаболизъм, като в човешкия организъм превръщането на PUFAs в LC-PUFA се катализира от активността на елонгазите и десатуразите (6-8).

Открити са около 500 единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs), засягащи гените FADS1 и FADS2, като има все повече научни данни, че тези генни варианти трябва да се взимат под внимание, когато се определят хранителните потребности от полиненаситени мастни киселини (6). Ето защо един и същи прием на линолова киселина и алфа-линоленова киселина може да доведе до различни здравни ефекти при различните индивиди. Разликите се дължат на генни вариации, които повлияват съответния метаболизъм и активността на ензимните, свързани с него.

Какво се случва, когато дадена популация няма достъп до риба и продукти, богати на ALA и е с изключително ниска консумация на последните? И дали негативните последици от тази ниска консумация се допълват от влиянието на генетични фактори и полиморфизми? Отговор на част от тези важни въпроси се опитва да даде настоящото проучване, чрез изясняване на разпространението на единичен нуклеотиден полиморфизъм в гена за мастнокиселинната десатураза в популация с доста ниска консумация на продукти, богати на полезни ненаситени мастни киселини.

Цел на настоящото проучване е да се установи дали носителите на различни генотипове на генетичния вариант rs174547 във FADS1 гена имат различна честотата на хранителния прием на храни, богати на наситени и ненаситени мастни киселини, т.е. дали имат еднакъв външен нутригенетичен стимул (приема на определени мазнини). Така обективно може се оцени влиянието на конкретния генетичен вариант на FADS1 гена върху метаболизма на

It is also known from the science of nutrigenetics that some genetic variants of the gene encoding delta-5-desaturase of fatty acids enzyme are associated with a higher incidence of CAD and that the intake of n-3 polyunsaturated fatty acids modify in a positive direction the effect of this genetic variant on the incidence of coronary artery disease. The composition of Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) in human tissues is of great importance for health and depends on both food intake and endogenous metabolism of the individual. The metabolism of PUFAs is controlled by a number of genes, including FADS1 and FADS2 (Fatty Acid Desaturases), which encode delta-5 and delta-6 desaturases, major enzymes involved in the metabolism of polyunsaturated fatty acids. (4, 5). Desaturases are the rate-limiting enzymes for the synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs): arachidonic acid (AA); EPA and DHA from their food precursors linoleic acid (LA) and ALA. AA and EPA are the ancestral fatty acids in the formation of eicosanoids, and DHA for the synthesis of docosanoids.(6).

Plasma levels of long-chain polyunsaturated fatty acids are determined by both dietary and endogenous metabolism, with the conversion of PUFAs to LC-PUFA in the human body being catalyzed by elongase and desaturase activity. (6-8)

About 500 single nucleotide polymorphisms (SNPs) affecting the FADS1 and FADS2 genes have been identified, and there is growing scientific evidence that these gene variants must be taken into account when determining the nutritional requirements for polyunsaturated fatty acids (6). Therefore, the same intake of linoleic acid and alpha-linolenic acid can lead to different health effects in different individuals. The differences are due to gene variations that affect the corresponding metabolism and the activity of enzymes associated with it.

What happens when a population does not have access to fish and products rich in ALA and has extremely low consumption of the latter? And are the negative consequences of this low consumption complemented by the influence of genetic factors and polymorphisms? The present study attempts to answer some of these important questions by elucidating the distribution of a single nucleotide polymorphism in the fatty acid desaturase1 gene in a population with relatively low consumption of products rich in beneficial unsaturated fatty acids.

The aim of the present study is to determine whether carriers of different genotypes of the rs174547 genetic variant in the FADS1 gene have different frequencies of dietary intake of foods rich in saturated and unsaturated fatty acids, i.e. whether they have the same external nutrigenetic stimulus (intake of certain dietary fats). Thus, the influence of the specific genetic variant of the FADS1 gene on the metabolism of fatty acids, and hence on the lipid status and the resulting potential health risks

мастните киселини, а оттам и върху липидния статус и произтичащите потенциални рискове за здравето при установени еднакви хранителни навици и модели (напр. ниска консумация на риба, ядки и др.)

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Изследвана група: Общо 120 доброволци от регионите Плевен и София, на възраст от 28 до 65 години, са изследвани за генния им вариант по отношение на rs174547 във FADS1 гена. От тях 43 са мъже (36%) и 77 жени (64%). На всеки доброволец е взета ДНК проба по неинвазивен метод, и е определен генният вариант чрез полимеразна верижна реакция в реално време (Real-Time PCR) чрез използване на флуоресцентно белязани сонди за алелна дискриминация. Подборът на лицата е извършван от личния лекар на доброволца, със съдействието на лекари от Медицински университет - Плевен, катедра „Обществено здравни науки“, факултет „Обществено здраве“. Чрез анкетния метод *Честота на консумация на храни* (Food Frequency Questionnaire Method - FFQ) се събра информация за хранителен прием на продукти и храни, богати на различни мазнини. Въпросниците и анкетите са попълнени в присъствие на лекар или специалист от колектива под формата на интервю. Всеки участник в проучването е запознат писмено с целите, ползите и рисковете на изследването и подписа декларация за информирано съгласие и доброволно участие.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В настоящата статия са представени и обсъдени резултати от оценка честотата на консумация на различни групи храни при доброволци с различен генотип, касаещи полиморфизъм в гена за десатуразата на мастни киселини. От всички групи храни, включени в анкетната карта, в настоящото изследване са анализирани само храни и хранителни продукти, богати на хранителни мазнини (наситени, мононенаситени и полиненаситени мастни киселини) и имащи пряко отношение към мастния метаболизъм, а индиректно към сърдечносъдови заболявания и холестеролемии.

Резултатите от анкетата за честота на консумация на различни видове ядки и семена са представени на **Фигура 1**. Те показват, като цяло, рядка консумация на ядки и семена. За всички изброени в анкетата видове ядки и семена, най-висок е процентът на хората, отговорили, че консумират съответната храна 3 пъти месечно или по-рядко. Не се забелязва значителна разлика в честотата на консумация на различните видове ядки и семена при хората с различни генотипове - T/T или C/T.

Ленено семе консумират рядко (3 пъти месечно и по-рядко) 87.6% от анкетираните, средно (1-4 пъти/седмично) едва 7.4% и често (повече от 5-6 пъти/седмично) едва 5.0%, без разлика към кой генотип спадат. F-критерият на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между двата генотипа и честотата на консумация на ленено семе в популацията, от която е направена извадката - $P=0.836$.

from the established eating habits and patterns (eg low consumption of fish, nuts and others) can be objectively assessed.

MATERIALS AND METHODS

Study group: A total of 120 volunteers from the Pleven and Sofia regions, aged 28 to 65 years, were tested for their gene variant with respect to rs174547 in the FADS1 gene. Of these, 43 are men (36%) and 77 women (64%), respectively. A non-invasive DNA sample was taken from each volunteer, and the gene variant was determined by real-time PCR polymerase chain reaction using fluorescently labeled probes for allelic discrimination. The selection of volunteers was carried out by their personal physician, with the assistance of doctors from the Medical University - Plevan, Department of Public Health Sciences, Faculty of Public Health. The *Food Frequency Questionnaire Method (FFQ)* collected information on the dietary intake of foods rich in various fats. The questionnaires were completed in the presence of a doctor or a specialist from the study team in the form of an interview. Each participant in the study was informed in writing about the objectives, benefits and risks of the study and signed a declaration of informed consent and voluntary participation.

RESULTS AND DISCUSSION

This article presents and discusses the results of estimating the frequency of consumption of different food groups in volunteers carrying different genotypes concerning polymorphism in the fatty acid desaturase gene. Of all food groups included in the questionnaire in this study, only foods and products, rich in dietary fats (saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids) are analyzed because they are known to be directly related to fat metabolism, and indirectly to cardiovascular disease and cholesterolemia.

The results of the survey on the frequency of consumption of different types of nuts and seeds are presented in **Figure 1**. In general the results show infrequent consumption of nuts and seeds. For all types of nuts and seeds listed in the survey, the highest percentage of people answered that they consume the respective food 3 times a month or less. There is no significant difference in the frequency of consumption of different types of nuts and seeds in people with different genotypes - T/T or C/T.

Of the respondents, flaxseed was consumed rarely (3 times a month and less often) by 87.6%, on average (1-4 times/week) only 7.4% and often (more than 5-6 times/week) only 5.0%, regardless of which genotype decline. Fisher's F-test shows that there is no statistically significant difference between the two genotypes and the frequency of consumption of flaxseed in the population from which the sample was taken - $P = 0.836$.

Тенденцията се запазва подобна при консумацията на сусамено семе - 90.9% от анкетираните са отговорили, че го консумират 3 пъти месечно и по-рядко, 5.8% от хората имат средна консумация, а често, т.е. повече от 5-6 пъти седмично, само 3.3%. F-критерият на Фишер показва, че няма статистически значима разлика между двата генотипа и честотата на консумация на сусамено семе в популацията, за която е извадката - $P=0.381$.

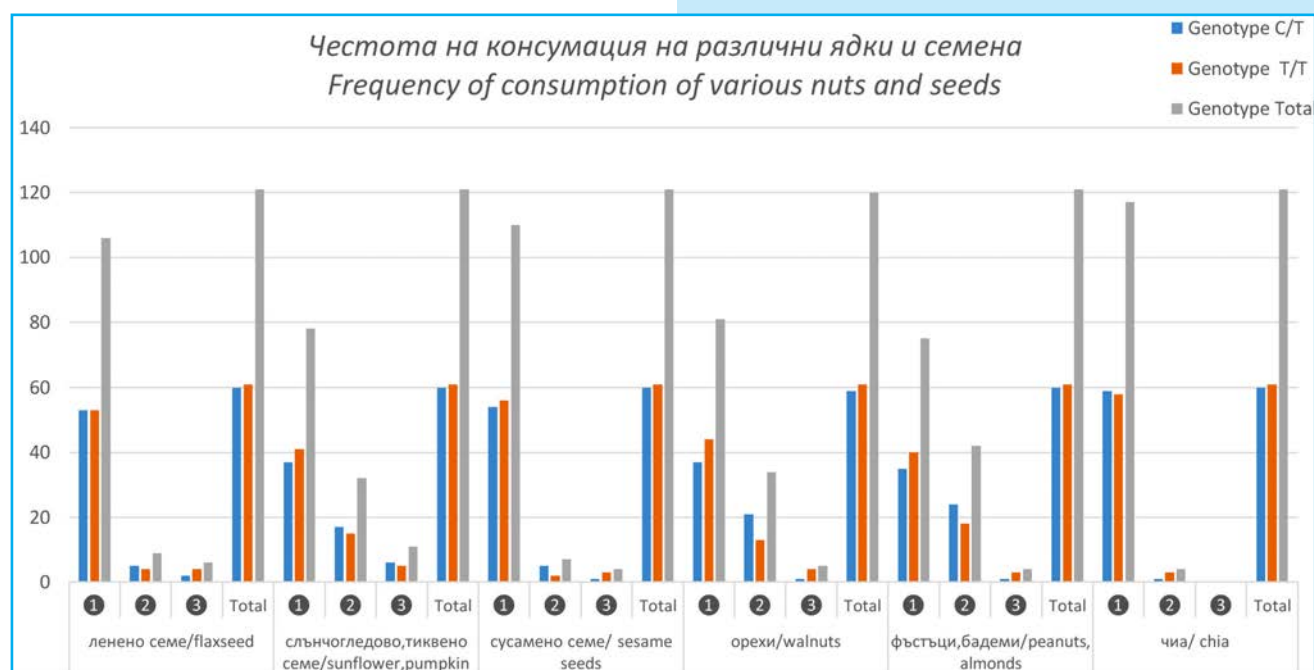
Резултатите от анализа на данните показват, че слънчогледовото и тиквеното семе са по-предпочитаните семена от българите, като 64.5% отбелязват, че ги консумират рядко, 26.4% ги консумират с умерена честота, а 9.1% съобщават за по-честа консумация. Отново не се наблюдават значителни разлики в честотата на консумация по генотип, като критерият на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между двете променливи (честота на консумация и генотип) в популацията, от която е направена извадката - $P=0.848$.

Фигура 1. Честота на консумация на различни ядки и семена, богати на мастни киселини при лица с различен генотип

The trend is similar for the consumption of sesame seeds - 90.9% of respondents answered that they consume sesame seeds 3 times a month and less often; 5.8% of people have average consumption, and only 3.3% often i.e. more than 5-6 times a week. Fisher's F-test shows that there is no statistically significant difference between the two genotypes and the frequency of sesame seed consumption in the sample population - $P = 0.381$.

The results of the data analysis show that sunflower and pumpkin seeds are the most preferred seeds by Bulgarians, as 64.5% note that they are rarely consumed, 26.4% consume them with moderate frequency, and 9.1% report more frequent consumption. Again, no significant differences in the frequency of consumption by genotype were observed, as Fisher's test shows that there is no statistically significant relationship between the two variables (frequency of consumption and genotype) in the population from which the sample was made - $P = 0.848$.

Figure 1. Frequency of consumption of various nuts and seeds, rich in fatty acids in persons of different genotype



- ①: 3 пъти месечно и по-рядко;
 ②: 1-4 пъти седмично;
 ③: повече от 5-6 пъти седмично;

- ①: 3 times a month and less frequently;
 ②: 1-4 times a week;
 ③: more than 5-6 times a week;

Ядките, особено сурови, стават все по-предпочитана алтернатива за бърза междинна закуска между храненията, защото са достъпни (все по-лесно е да ги намери човек в търговската мрежа) и засищащи сетивата. Все по-популярни стават и по-екзотичните разновидности като чия и конопено семе, богати на омега-3 мастни киселини, бразилски орех, кедрови ядки, ядки пекан (американски орех), като всички те имат своя уникална комбинация от

Nuts, especially raw, are becoming an increasingly popular alternative for a quick snack between meals because they are available (easier to find on the market) and satiate the senses. Increasingly popular are more exotic varieties such as chia and hemp seeds, rich in omega-3 fatty acids, Brazil nuts, cedar nuts, pecans (American walnuts), all of which have their own unique combination of fatty acid and trace elements.

мастнокиселинен и микроелементен състав.

Орехите са важна част от храните, доставящи незаменими мастни киселини на организма и не случайно са известни като „храна за мозъка“. Те са богати на PUFA - общо мазнини на 100 g продукт – 65.8g, от които PUFA- 43.4g. (*Компютърна програма за изчисление на хранителната стойност на продукти, НЦОЗА*). Общата тенденция на консумация на орехи също е ниска, но все пак малко по-висока, сравнена с другите ядки и семена. Отговорите от анкетата показват, че 67.5% консумират орехи рядко (3 пъти месечно и по-рядко); 28.3% - от 1 до 4 пъти седмично, а едва 4.2% повече от 5-6 пъти седмично, т.е. имат сравнително висока консумация на орехови ядки. И тук няма статистически значима разлика в честотата на консумация на орехи между двата генотипа – F-критерият на Фишер е $P=0.138$ в популацията, за която е направена извадката.

Що се отнася до честотата на консумация на фъстъци, бадеми, лешници и шамфъстък, тя следва общата сравнително ниска честота. Тук обаче разликата между хората, отговорили, че консумират рядко (62.0%) и тези с относително средна консумация (34.7%) е видимо по-малка, отколкото при другите видове ядки и семена. Остава нисък относителният дял на хората (3.3%), които често консумират фъстъци, бадеми, лешници и шамфъстък.

Както и при другите видове ядки и тук не се забелязва значима разлика в честотата на консумация при хората от различните генотипове. Критерият на Фишер показва, че няма статистически значима разлика между двете променливи в популацията, от която е направена извадката – $P=0.335$.

Семената от чия са модерна храна, която се слави с много високо съдържание на n-3 мастни киселини - общото количество мазнини на 100 g чия е 30.7 g., от които PUFA - 23.7g. (*Компютърна програма за изчисление на хранителната стойност на продукти, НЦОЗА*). Чия семената доста често служат като подходящ източник на тези мастни киселини при вегани и строги вегетарианци, където приемът на месни продукти и риба е много оскъден и често се развиват дефицити на определени макро- и микронутриенти, включително и дълговерижни полиненаситени мастни киселини. Честотата на консумация на чия е доста ниска като цяло – 96.7% са отговорили, че консумират тази храна 3 пъти месечно и по-рядко, едва 3.3% имат средна консумация, а нито един от анкетирания не е посочил консумация 5-6 пъти седмично. Точният критерий на Фишер показва, че отсъства статистически значима зависимост между двата генотипа и обичайната честота на консумация на чия в популацията, за която е направена извадката – $P=0.619$.

Резултатите за честотата на консумация на различни видове риба и морски дарове, разделени по генотип, са представени на **Фигура 2**.

Данните показват, че като цяло честотата на консумация на риба и рибни продукти е доста ниска за цялата изслед-

Walnuts are an important part of foods that supply essential fatty acids to the body and are known as „food for the brain.“ They are rich in PUFA - total fat per 100g of product - 65.8g, of which PUFA- 43.4g. (*Computer program for calculation of the nutritional value of products, NCPHA*). The overall trend in walnut consumption is also low, but still slightly higher compared to other nuts and seeds. The answers from the survey show that 67.5% consume walnuts rarely (3 times a month and less often); 28.3% from 1 to 4 times a week, and only 4.2% more than 5-6 times a week, i.e. have a relatively high consumption of walnuts. Again, there is no statistically significant difference in the frequency of consumption of walnuts between the two genotypes - Fisher's F-test is $P = 0.138$ in the population for which the sample was made.

As for the frequency of consumption of peanuts, almonds, hazelnuts and peanuts, it follows the overall relatively low frequency. Here, however, the difference between people who answered that they rarely consume (62.0%) and those with relatively average consumption (34.7%) is visibly smaller than with other types of nuts and seeds. The relative share of people (3.3%) who often consume peanuts, almonds, hazelnuts and peanuts remains low.

As with other types of nuts, there is no significant difference in the frequency of consumption in people of different genotypes. Fisher's test shows that there is no statistically significant difference between the two variables in the population from which the sample was taken - $P = 0.335$.

Whose seeds are a modern food, which is famous for its very high content of n-3 fatty acids - the total amount of fat per 100 g of which is 30.7 g., Of which PUFA - 23.7g. (*Computer program for calculation of the nutritional value of products, NCPHA*). Whose seeds often serve as a suitable source of these fatty acids in vegans and vegetarians, where the intake of meat products and fish is very scarce and often develop deficiencies of certain macro- and micronutrients, including long-chain polyunsaturated fatty acids. The frequency of consumption of which is quite low in general - 96.7% answered that they consume this food 3 times a month and less often, only 3.3% have an average consumption, and none of the respondents indicated consumption 5-6 times a week. . Fisher's exact test shows that there is no statistically significant difference between the two genotypes and the usual frequency of consumption of chia seeds in the population for which the sample was made - $P = 0.619$.

The results for the frequency of consumption of types of fish and seafood, divided by genotype are presented in **Figure 2**.

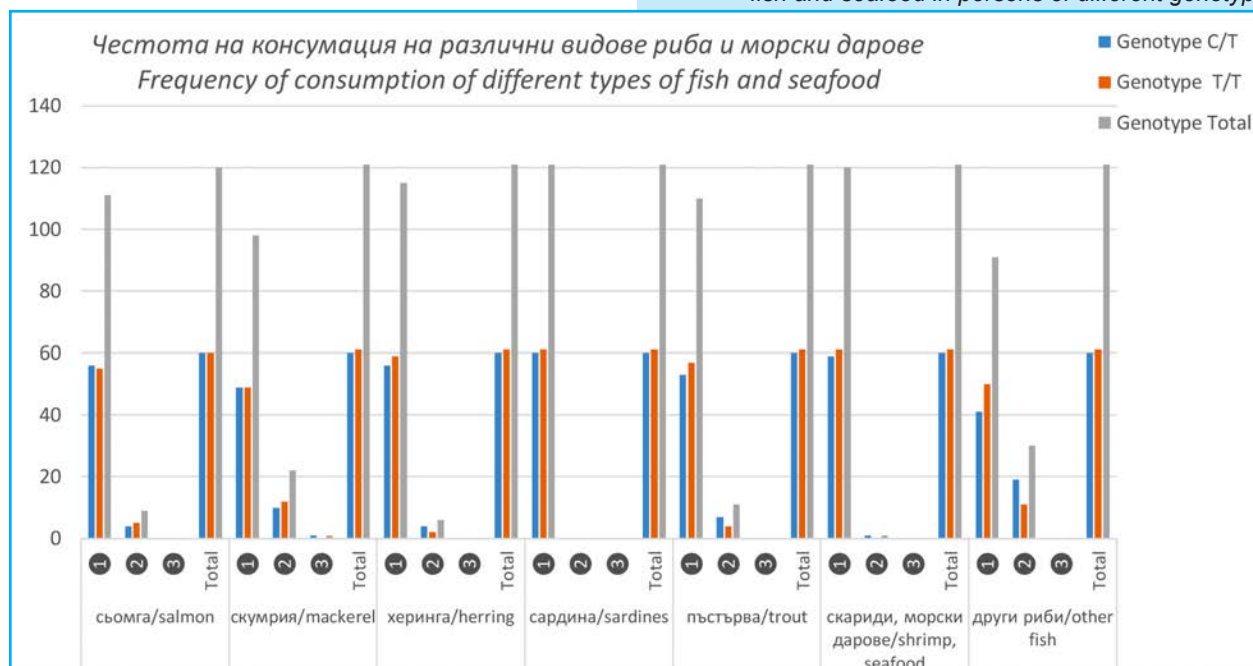
The data show that in general the frequency of consumption of fish and fish products is quite low for the entire studied population. For all fish species presented in the survey, the most common answer is „3 times a month

вана популация. За всички, представени в анкетата видове риба, най-честият посочен отговор е „3 пъти месечно и по-рядко“. Не се отчита значителна разлика в честотата на консумация между двете групи с различен генотип.

Фигура 2. Честота на консумация на различни видове риба и морски дарове при лица с различен генотип

and less often“. There was no significant difference in the frequency of consumption between the two groups with different genotypes.

Figure 2. Frequency of consumption of different types of fish and seafood in persons of different genotype



1: 3 пъти месечно и по-рядко;

2: 1-4 пъти седмично;

3: повече от 5-6 пъти седмично;

1: 3 times a month and less frequently;

2: 1-4 times a week;

3: more than 5-6 times a week;

От анкетираните, сьомга консумират рядко (3 пъти месечно и по-рядко) 92.5%; сравнително средна по честота консумация имат 7.5%; а никой от анкетираните (0%) не е отговорил, че консумира сьомга повече от 5-6 пъти седмично. Разлики в процентното съотношение между двата генотипа почти няма. F-критерият на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между двете променливи в популацията, за която е направена извадката ($P=1.000$). Това означава, че процентните структури (разпределения) на обичайната честота на консумация на сьомга при двата генотипа не се различават статистически значимо в популацията.

Скумрията се оказва по-достъпна за българина, като относителният дял на лица, консумиращи рядко скумрия, е 81%. Сравнително средна консумация се наблюдава при 18.2% от хората, а честа консумация при 0.8%. Анализът показва, че няма значима разлика при представителите на двата генотипа. Проведеният тест на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между обичайната честота на консумация на скумрия и генотипа в популацията, за която е направена извадката ($P=1.000$).

Херинга, сардина, пъстърва и морски дарове се консумират изключително рядко, като няма анкетиран, който да е

Of the respondents, salmon is rarely consumed (3 times a month and less often) by 92.5%; relatively average in frequency consumption have 7.5%; and none of the respondents (0%) answered that they consume salmon more than 5-6 times a week. There are almost no differences in the percentage between the two genotypes. Fisher's F-test shows that there is no statistically significant difference between the two variables in the sampled population ($P = 1,000$). This means that the percentage structures (distributions) of the usual frequency of salmon consumption in the two genotypes do not differ statistically significantly in the population.

Mackerel turned out to be more accessible for Bulgarians, as the relative share of those who rarely consume mackerel is 81%, relatively average consumption is observed in 18.2% of people, and frequent consumption in 0.8%. The analysis shows that there is no significant difference between the representatives of the two genotypes. Fisher's test showed that there was no statistically significant relationship between the usual frequency of mackerel consumption and the genotype in the sampled population ($P = 1,000$).

Herring, sardines, trout and seafood are consumed

посочил консумация повече от 5-6 пъти седмично. Повечето от доброволците попадат в групата на рядка консумация (3 пъти месечно и по-рядко). Отново разпределени равномерно между генотиповете. Един до четири пъти седмично консумират херинга (5%), пъстърва (9.1%), скариди и морски дарове (0.8%) и други риби (24.8%). F-критерият на Фишер показва, че няма статистически значима разлика между двете променливи (генотип и честота на консумация) в популацията, от която е направена извадката. За обичайната честота на консумация на херинга - $P=0.679$, за сардина - $P=0.207$, за пъстърва - $P=0.322$, за скариди и други морски дарове - $P=1.000$; за други видове риба (прясна, замразена, консерва) - $P=0.139$.

Една от причините за тази ниска честота на консумация е трудният достъп до риба и морски дарове поради ниската наличност, съчетана с сравнително високата цена на тези продукти и липсата на култура на консумация в исторически план.

Резултатите от анкетата за честотата на консумация на яйца са представени на **Фигура 3**. От графиката се вижда, че яйцата в общия случай се консумират цели, въпреки ширещото се в миналото убеждение, че хора с повишен холестерол не трябва да консумират жълтъка на яйцето. Най-висока е умерената консумация на цели яйца – 61.2% от участниците в проучването, 30.6% консумират 3 пъти месечно или по-рядко, а повече от 5-6 пъти седмично – само 8.3%. Отново не се наблюдава разлика в честотата на консумация на яйца между групите на двата генотипа. Статистическите анализи показват, че критерият на Фишер е $P=0.343$ за цели яйца, $P=0.529$ за консумация само на белтък и $P=1.000$ за честотата на консумация само на жълтък.

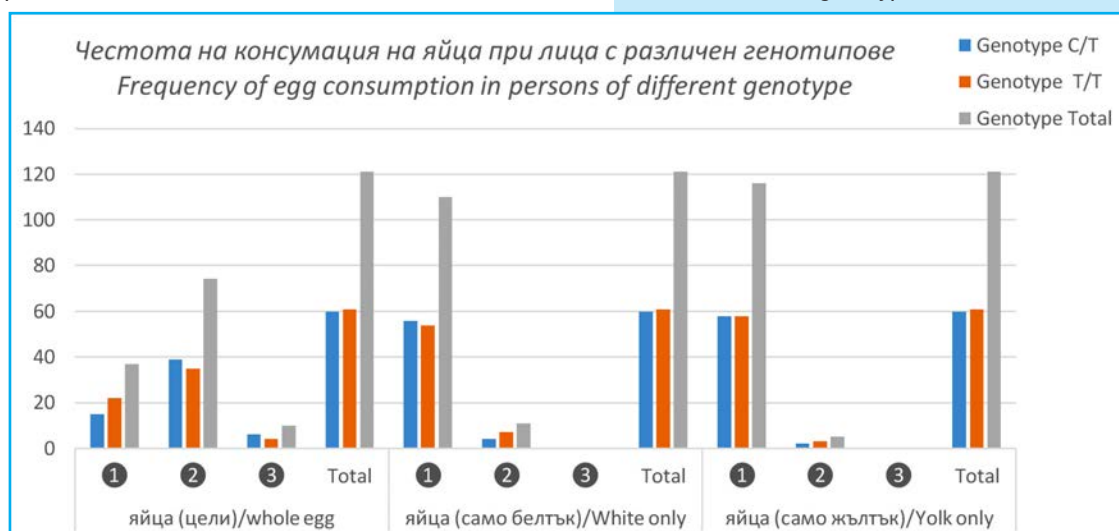
Фигура 3. Честота на консумация на яйца при лица с различен генотип

extremely rarely, and there is no respondent who has indicated consumption more than 5-6 times a week. Most of the volunteers fall into the group of rare consumption (3 times a month and less often). Again evenly distributed between genotypes. One to four times a week are consumed herring (5%), trout (9.1%), shrimp and seafood (0.8%) and other fish (24.8%). Fisher's F-test shows that there is no statistically significant difference between the two variables (genotype and frequency of consumption) in the population from which the sample was made. For the usual frequency of consumption of herring - $P=0.679$, for sardines - $P=0.207$, for trout - $P=0.322$, for shrimp and other seafood - $P=1.000$; for other types of fish (fresh, frozen, canned) - $P=0.139$.

One of the reasons for this low frequency of consumption is the difficult access to fish and seafood is the low availability combined with the relatively high price of these products and the lack of a culture of consumption historically.

The results of the survey on the frequency of egg consumption are presented in **Figure 3**. The graph shows that eggs are generally consumed whole, despite the widespread belief in the past that people with high cholesterol should not consume egg yolk. The highest is the moderate consumption of whole eggs - 61.2% of the participants in the study, 30.6% consume 3 times a month or less, and more than 5-6 times a week - only 8.3%. Again, there was no difference in the frequency of egg consumption between the groups of the two genotypes. Statistical analyzes show that Fisher's test is $P=0.343$ for whole eggs, $P=0.529$ for protein-only consumption and $P=1.000$ for yolk-only consumption.

Figure 3. Frequency of egg consumption in persons of different genotype



- ①: 3 пъти месечно и по-рядко;
 ③: 1-4 пъти седмично;
 ③: повече от 5-6 пъти седмично.

- ①: 3 times a month and less frequently;
 ③: 1-4 times a week;
 ③: more than 5-6 times a week.

В тази версия на анкетната карта яйцата са разделени на „белтък“, „жълтък“ и „цели яйца“. Това бе направено с цел по-детайлно изследване на приема на различни мастни киселини с яйцето, тъй като в различните му части се съдържат различно количество и вид мастни киселини. Мастният нутриентен състав на цяло кокоше яйце, само белтък и само жълтък, е представен на Таблица 1. Може да се види разликата в съдържанието на SFA, MUFA и PUFA като данните са взети от Компютърна програма за изчисление на хранителната стойност на продукти, отдел „Храни и Хранење“ към дирекция „Здраве и здравен риск“ на НЦОЗА, София.

Таблица 1. Нутриентен състав на кокоше яйце - съдържание на наситени (SFA), мононенаситени (MUFA) и полиненаситени (PUFA) мастни киселини

	Наситени мастни киселини g/100g	Мононе- наситени мастни киселини g/100g	Полине- наситени мастни киселини g/100g	Общо мазнини g/100g
Яйце кокоше - цяло	2.7	4.3	3.2	10.2
Яйце кокоше - жълтък	9.9	13.4	5.5	29.7
Яйце кокоше - белтък	0	0	0	0.2

От друга страна, сред общопрактикуващите лекари в България все още съществува разбирането, че жълтъкът на яйцето не трябва да бъде консумиран от хора с високи кръвни нива на тоталния холестерол, защото е богат на хранителен холестерол и би могъл да повиши значително кръвния показател. Тази теория има своите привърженици, но все повече научни публикации сочат, че приетият с храната холестерол сам по себе си не е отговорен за повишен плазмен холестерол (9).

Отчетените резултати за честотата на консумация на различни видове твърди масла са представени на **Фигура 4**. Данните показват, че най-голям процент от хората – 52.9% консумират краве масло 3 пъти месечно или по-рядко. Умерена консумация на масло (от 1 до 4 пъти седмично) отбелязват 34.7%, а повече от 5-6 пъти седмично масло консумират едва 12.4%. Критерият на Фишер ($P=0.813$) показва, че няма статистически значима разлика между двата генотипа и обичайната честота на консумация на краве масло в популацията, от която е направена извадката.

Маргаринът се консумира още по-рядко от маслото, като 71.1% от анкетираните са отбелязали консумация 3 пъти месечно или по-рядко, 17.4% - умерена честота на консумация.

In this version of the questionnaire, the eggs were divided into „egg white“, „yolk“ and „whole eggs“. This was done in order to study in more detail the intake of different fatty acids with the egg, as its different parts contain different amounts and types of fatty acids. The fat nutrient composition of whole hen's egg, only egg white and only yolk is presented in Table 1. Where the difference in the content of SFA, MUFA and PUFA can be seen. The data is taken from the Computer program for calculation of the nutritional value of products, department „Food and Nutrition“ at the Health and Health Risk Directorate of the National Center for Public Health and Analysis, Sofia.

Table 1. Nutrient composition of hen's egg - content of saturated (SFA), monounsaturated (MUFA) and polyunsaturated (PUFA) fatty acids

	SFA g/100g	MUFA g/100g	PUFA g/100g	Fats total g/100g
whole egg	2.7	4.3	3.2	10.2
Yolk only	9.9	13.4	5.5	29.7
White only	0	0	0	0.2

On the other hand, there is still an understanding among general practitioners in Bulgaria that egg yolk should not be consumed by people with high blood levels of total cholesterol because it is rich in dietary cholesterol and could significantly increase this blood indicator. This theory has its proponents, but more and more scientific publications show that dietary cholesterol is not in itself responsible for elevated plasma cholesterol (9).

The reported results for the frequency of consumption of different types of solid oils are presented in **Figure 4**. The data show that the largest percentage of people - 52.9% consume cow butter 3 times a month or less. Moderate consumption (1 to 4 times a week) was noted by 34.7%, and more than 5-6 times a week consumed only 12.4% of the respondents. Fisher's test ($P = 0.813$) showed that there was no statistically significant difference between the two genotypes and the usual frequency of consumption of cow's butter in the population from which the sample was taken.

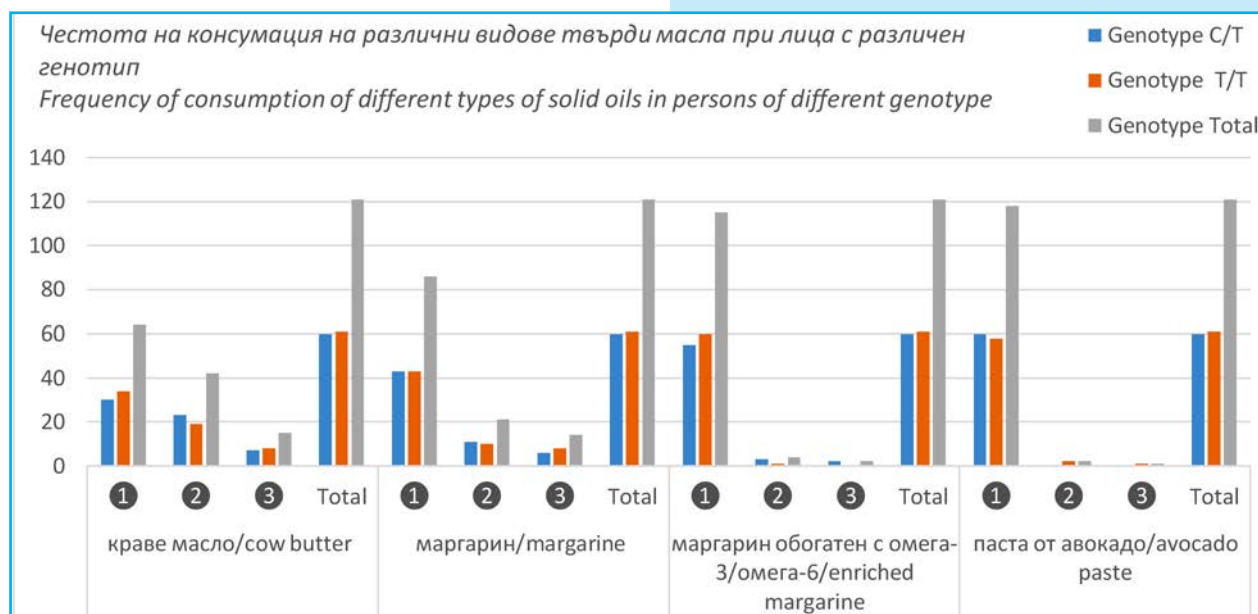
Margarine is consumed even less often than butter as 71.1% of respondents noted consumption 3 times a month or less, 17.4% moderate frequency of consumption, and only 11.6% consume margarine 5-6 times a week. The

мация, и едва 11.6% консумират маргарин 5-6 пъти седмично. F-критерият сочи, че няма статистически значима разлика между двете променливи в популацията, от която е направена извадката – $P=0.917$.

Фигура 4. Честота на консумация на различни видове твърди масла при лица с различен генотип

F-test indicates that there is no statistically significant difference between the two variables in the sample population - $P = 0.917$.

Figure 4. Frequency of consumption of different types of solid oils/butter in persons of different genotype



① : 3 пъти месечно и по-рядко ;

② : 1-4 пъти седмично;

③ : повече от 5-6 пъти седмично.

① : 3 times a month and less frequently;

② : 1-4 times a week;

③ : more than 5-6 times a week.

Още по-ниска е честотата на консумация на маргарин, обогатен с омега-3 и омега-6 мастни киселини. Повечето хора (95.0%) в проучването отбелязват, че рядко консумират „обогатен“ маргарин, 3.3% посочват умерена консумация и 1.7% - често (повече от 5-6 пъти седмично). Няма статистически значима зависимост между изследваните генотипове и честотата на консумация в популацията, от която е направена извадката – критерий на Фишер $P=0.238$.

Тези резултати са интересни от гледна точка на нарастващото изобилие на новоразработени хранителни продукти, на базата на твърдите масла с добавени високоверижни полиненаситени мастни киселини. Обяснението може да се търси или в недостатъчната информираност на потребителя за ползите от подобно обогатяване, или ако не се чете хранителното съдържание на етикета при избор на продукт в магазинната мрежа.

Напоследък в България се увеличи значително предлагането на по-екзотични продукти, като например авокадо. То е богато на ненаситени мастни киселини (общо мазнини - 19.3g/100g; от които 12.9g MUFA и 1.8g PUFA на 100 грама продукт) и набира популярност като продукт, който може да замести животинските мазнини при строги вегетарианци и вегани. За съжаление не може да издържа на високотоплинна кулинарна обработка, което го лимитира

The frequency of consumption of margarine enriched with omega-3 and omega-6 fatty acids is even lower. Most people (95.0%) in the study noted that they rarely consumed „enriched“ margarine, 3.3% reported moderate consumption, and 1.7% often (more than 5-6 times a week). There is no statistically significant difference between the studied genotypes and the frequency of consumption in the population from which the sample was made - Fisher's criterion is $P = 0.238$.

These results are interesting in terms of the growing abundance of newly developed foods, based on solid oils and butters with added long-chain polyunsaturated fatty acids. The explanation can be sought either in the insufficient awareness of the consumer about the benefits of such enrichment or if the nutritional content of the label is not read when choosing a product in the store network.

Recently in Bulgaria the supply of more exotic products such as avocados has significantly increased. It is rich in unsaturated fatty acids (total fat - 19.3g/100g; of which 12.9g. MUFA and 1.8g PUFA per 100 grams of product) and is gaining popularity as a product that can replace animal fats in vegetarians and vegans. Unfortunately, it cannot withstand high-heat cooking, which limits

по отношение на начина на употреба. Данните за честотата на консумация на авокадо и паста от него, обаче сочат, че въпреки ценните си хранителни качества като цяло то се употребява рядко. От анкетираниите 97.5% консумират този продукт 3 пъти месечно и по-рядко, 1.7% умерено, а едва 0.8% повече от 5-6 пъти седмично. F-критерият на Фишер ($P=0.244$) показва, че статистически значима разлика в честотата на консумация на авокадо между двата генотипа също няма.

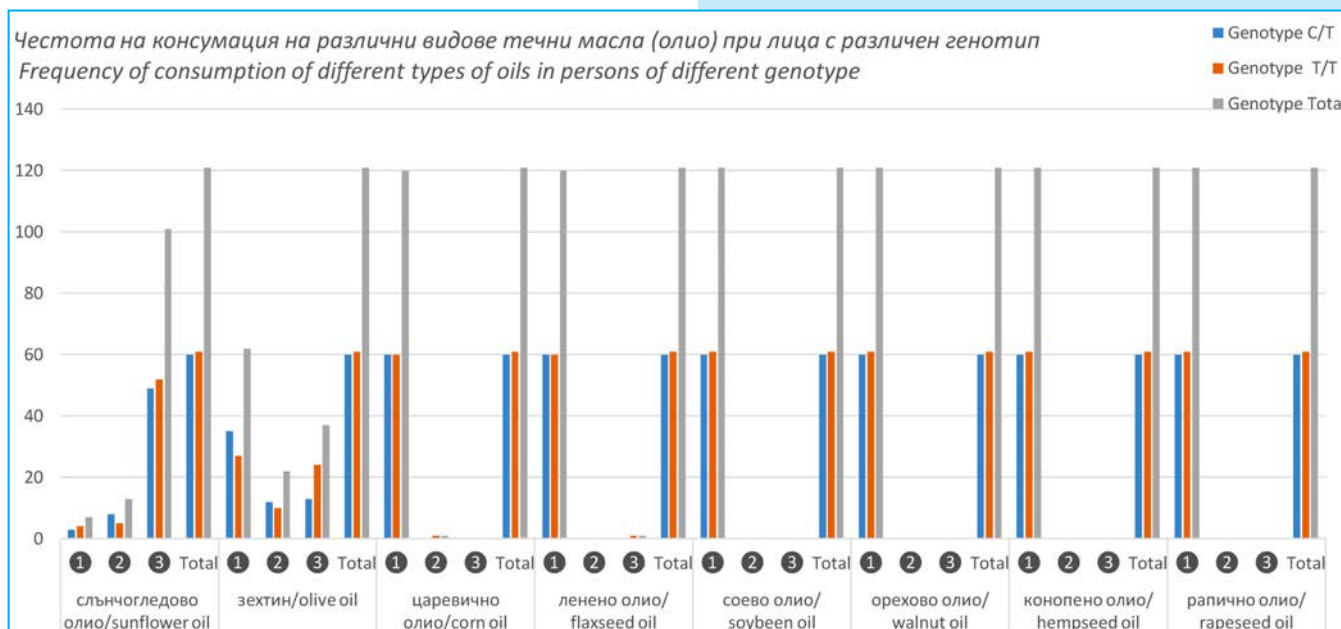
Обобщените резултати за честотата на консумация на друга голяма група храни, носители на хранителни мастни киселини за човека, а именно различните видове течни мазнини (олио), употребявани както в сурово състояние (дресинги за салати, добавки към смутита и др.), така и след преминаване на термична обработка, са представени на **Фигура 5**. В анкетата са включени и по-нетрадиционни, но все по-често използвани от хора, стремящи се към здравословен начин на живот, течни масла като например ленено, соево, рапично, конопено и орехово масло (олио). Достъпността на подобни различни растителни масла нарасна значително в последните години, особено сред хора, посветени на здравословното хранене и посещаващи специализирани „био“ и „здравословни“ магазини, като всяко от тях има различна наситеност на LA и ALA пропорция между двете мастни киселини.

Фигура 5. Честота на консумация на различни видове течни масла (олио) при лица с различен генотип

it in terms of use. However, data on the frequency of consumption of avocado and paste from it show that despite its valuable nutritional qualities, it is generally rarely used. Of the respondents, 97.5% consume this product 3 times a month and less often, 1.7% moderately, and only 0.8% more than 5-6 times a week. Fisher's F-test ($P = 0.244$) showed that there was no statistically significant difference in the frequency of avocado consumption between the two genotypes.

Summarized results on the frequency of consumption of another large group of foods that carry dietary fatty acids for humans are presented in **Figure 5**. They are various types of liquid fats (oils) used both raw (salad dressings, smoothie additives, etc.) and after undergoing heat treatment. The survey also included more non-traditional, but increasingly used by people striving for a healthy lifestyle, liquid oils such as flaxseed, soybean, canola, hemp and walnut oils. The availability of such various vegetable oils has increased significantly in recent years, especially among people dedicated to healthy eating and visiting specialized „organic“ and „healthy“ stores, each of which has a different saturation of LA and ALA and different proportion between the two fatty acids.

Figure 5. Frequency of consumption of different types of oils in persons of different genotype



- ①: 3 пъти месечно и по-рядко;
- ②: 1-4 пъти седмично;
- ③: повече от 5-6 пъти седмично.

- ①: 3 times a month and less frequently;
- ②: 1-4 times a week;
- ③: more than 5-6 times a week.

По време на човешката еволюция се наблюдава баланс между прием на LA и ALA, като съотношението им е било около $n-6:n-3=1:1$, докато в днешно време това съотношение е значително изместено в полза на LA, поради висок прием на растителни масла (соево, царевично, слънчогледово, шафраново, ленено семе), които са богати именно на $n-6$ мастни киселини. Съгласно съвременните разбирания оптималното съотношение в приема на $n-6$ и $n-3$ мастни киселини е 4:1.

В лененото масло съотношението $n-6$ към $n-3$ МК е 1:4.2, в зехтина - 13:1, в слънчогледовото олио - 781:1, соевото - 7.4:1, при ореховото съотношението е 5:1, а при рапичното - 2:1.

От анализа на обобщените данни, представени на Фигура 5, ясно може да се види, че предпочитаните за консумация (в суров вид и след топлинна обработка) течни масла са слънчогледовото олио и зехтинът (маслиново олио).

Често (повече от 5-6 пъти седмично) слънчогледовото олио се използва от 83.5% от отговорилите, 1 до 4 пъти седмично - от 10.7%, а сравнително рядко (три пъти месечно и по-рядко) го консумират едва 5.8% от хората. Интересно е да се отбележи, че в групата на умерено консумиращите слънчогледово олио има 13.3% с генотип C/T и 8.2% с генотип T/T. Проведеният статистически анализ показва, че няма статистически значима разлика между двата генотипа и честотата на консумация на слънчогледово олио в популацията, от която е направена извадката - критерият на Фишер е $P=0.564$.

Зехтинът е продукт, при който честотата на консумация между групите (консумиращи често, умерено и рядко зехтин) е сравнително по-плавно разпределена. Анкетиранияте, отбелязали повече от 5-6 пъти седмично, са - 30.6%, от 1 до 4 пъти седмично - 18.2%, а 3 пъти месечно и по-рядко - 51.2%. Отново не се забелязва статистически значима разлика в честотата на консумация на зехтин при двата различни генотипа C/T и T/T. Статистически изчисленият критерий на Фишер е $P=0.110$.

Данните сочат, че почти не се консумират или се консумират много рядко царевичното, лененото, соевото, ореховото, конопеното и рапичното олио. F-критерият на Фишер за всички тези течни масла е $P=1.000$ и показва, че няма статистически значима разлика между двете променливи в популацията, от която е направена извадката.

Трябва да се вземе под внимание, че макар хората да не включват рапичното олио съзнателно и преднамерено в менюто си, то присъства като съставка в технологично обработени храни, десерти, сосове и дресинги за салати. Затова, ако консумацията на подобни продукти в менюто е значителна, се повишава и относителната консумация на рапично масло с храната.

Интересно е да се отбележи, че от всички групи храни и хранителни продукти, включени в анкетата, статистически значима разлика в честотата на консумация между съответните генотипове се откри само при продуктите в категория „Макарони и спагети“ - F-критерият на Фишер е $P=0.022$.

During human evolution, there was a balance between LA and ALA intake, with a ratio of about $n-6:n-3=1:1$, while today this ratio has shifted significantly in favor of LA due to high intake of vegetable oils (soybean, corn, sunflower, saffron, flaxseed), which are rich in $n-6$ fatty acids. According to modern understandings, the optimal ratio in the intake of $n-6$ and $n-3$ fatty acids is 4:1. In flaxseed oil the ratio $n-6$ to $n-3$ FA is 1:4.2, in olive oil - 13:1, in sunflower oil - 781:1, soybean - 7.4:1, in walnut oil the ratio is 5:1, and in rapeseed oil - 2:1.

From the analysis of the summary data presented in Figure 5, it can be clearly seen that the preferred for consumption (raw and after heat treatment) liquid oils are sunflower oil and olive oil.

Often (more than 5-6 times a week) sunflower oil is used by 83.5% of respondents, 1 to 4 times a week - by 10.7%, and relatively rarely (three times a month and less often) it is consumed by only 5.8% of the asked people. It is interesting to note that in the group of moderately consuming sunflower oil there are 13.3% with genotype C/T and 8.2% with genotype T/T. The conducted statistical analysis shows that there is no statistically significant difference between the two genotypes and the frequency of consumption of sunflower oil in the population from which the sample was made - Fisher's test is $P=0.564$.

Olive oil is a product in which the frequency of consumption between the groups (people consuming frequently, moderately and rarely olive oil) is relatively more smoothly distributed. The respondents who scored more than 5-6 times a week are - 30.6%, from 1 to 4 times a week - 18.2%, and 3 times a month and less often - 51.2%. Again, no statistically significant difference in the frequency of olive oil consumption was observed between the two different genotypes C/T and T/T. Fisher's statistical calculation is $P=0.110$.

The data show that corn, flaxseed, soybean, walnut, hemp and rapeseed oil are hardly consumed or very rarely consumed. Fisher's F-test for all these liquid oils is $P=1.000$ and shows that there is no statistically significant difference between the two variables in the population from which the sample was made.

It should be taken into account, although people do not include rapeseed oil deliberately and intentionally in their menu, it is present as an ingredient in processed foods, desserts, sauces and salad dressings. Therefore, if the consumption of such products in the menu is significant, the relative consumption of rapeseed oil with food increases.

It is interesting to note that of all food and food groups included in the survey, a statistically significant difference in the frequency of consumption between the respective genotypes was found only in the products in the category „Pasta and spaghetti“ - Fisher's F-test is $P=0.022$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От данните, събрани от анкетата FFQ за честота на хранителната консумация на основни продукти, богати на мазнини, може да се заключи следното: честотата на консумацията на ядки и семена сред изследваната група е сравнително ниска, като предпочитани са ядките от групата на фъстъците, бадемите, шамфъстъка и лешниците. Честотата на консумацията на различни видове риба и морски дарове е доста ниска, като най-голям процент от хората в проучването са отговорили, че приемат риба само 3 пъти месечно и по-рядко. От течните масла (олио) най-често се използват слънчогледово олио и зехтин, и почти няма консумация на други видове течни мазнини. Най-използвани от твърдите масла са кравето масло и маргаринът, като честотата на консумация е умерена - от 1 до 4 пъти седмично. Няма разлика в честотата на консумация между различните генотипове T/T и C/T, регистрирани в проучването. Последният факт е предпоставка за по-задълбочени проучвания на нутригенетичното взаимодействие между хранителния модел (в случая недостатъчен прием на полезни мазнини), генетичната предразположеност (генен вариант на FADS1 гена) и здравния риск (развитие на дислипидемии и/или сърдечносъдови заболявания).

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Petrova S, Dimitrov P, Willett WC, Campos H. The global availability of n-3 fatty acids. *Public health nutrition*. 2011;14(7):1157-64.
2. Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(6):1991S-6S.
3. Campos H, Baylin A, Willett WC. α -Linolenic Acid and Risk of Nonfatal Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008;118(4):339-45.
4. Cho HP, Nakamura M, Clarke SD. Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase. *J Biol Chem*. 1999;274(52):37335-9.
5. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase. *J Biol Chem*. 1999;274(1):471-7.
6. Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Experimental biology and medicine*. 2010;235(7):785-95.
7. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental biology and medicine*. 2008;233(6):674-88.
8. Simopoulos AP. Omega-6/omega-3 essential fatty acids: biological effects. *World review of nutrition and dietetics*. 2009;99:1-16.
9. Kuang H, Yang F, Zhang Y, Wang T, Chen G. The Impact of Egg Nutrient Composition and Its Consumption on Cholesterol Homeostasis. *Cholesterol*. 2018;1-22.

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. Ivan Geshov Blvd
Tel : 02 80 56 361,
e-mail: elenakuzova@gmail.com

ЦИРКУЛИРАЩИ МИКРОРИБОНУКЛЕИНОВИ КИСЕЛИНИ: НОВИ ДИАГНОСТИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРВАТА

Антония Атанасова

Медицински университет – Варна,
Катедра по анатомия и клетъчна биология

РЕЗЮМЕ

Въведение: Възпалителният отговор на организма е сложен процес, който включва индуциране на различни, свързани с възпалението гени, активиране на имунната система, която действа в посока изчистване на патогените и избягване на патологични последици. Най-малко 15% – 20% от всички видове рак на човека са свързани с хронично възпаление. Пример за такава връзка са хроничните възпалителни заболявания на червата (ХВБЧ).

Цел на това проучване е да се оцени серумната експресия на панел от микрорибонуклеинови киселини (miRNAs): miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 и miR-363 при ХВБЧ пациенти и корелацията на тези miRNA с активността, тежестта, разпространението на възпалителния процес по хода на гастроинтестиналния тракт и фенотипната изява на съответната болест.

Материал и методи: Обхванати са 35 последователни пациенти с язвен колит (ЯК), 35 пациенти с болест на Крон (БК) и контролна група от 30 здрави лица. При всички е изследвана серумната експресия на панел от miRNAs: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 и miR-363 чрез обратна транскриптаза- количествена верижна полимеразна реакция в реално време PCR (RT-qPCR).

Резултати: При пациенти с БК се установи връзка между експресията на miRNAs и тежестта на заболяването (miR-16, miR-155), както и с провежданото лечение (miR-96). При ЯК се установява връзка между експресия на някои miRNAs и активността на заболяването (miR-16, miR-29, miR-96), форма на протичане (miR-155) и проведено лечение (miR-96).

Заключение: Противоречивите данни от проведените изследвания доказват необходимостта от продължаване на проучванията с добре обмислени кохортни изследвания сред пациенти в различни стадии на болестта, поставени на различни терапевтични режими, които да утвърдят диагностичната, прогностичната и терапевтична роля на miRNAs при ХВБЧ.

Ключови думи: микрорибонуклеинови киселини, язвен колит, болест на Крон, колоректален карцином, хронични възпалителни болести на червата

CIRCULATING MICRORIBONUCLEIC ACIDS: NEW DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC BIOMARKERS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES PATIENTS

Antonia Atanasova

Medical University - Varna

ABSTRACT

Introduction: The body's inflammatory response is a complex process, which involves the induction of various inflammation-related genes, activation of the immune system, which works to clear pathogens, and to avoid pathological consequences. At least 15% - 20% of all cancers in humans are associated with chronic inflammation. An example of such correlation are Inflammatory Bowel Diseases (IBD).

The Aim of this study was to evaluate the serum expression of a panel of miRNAs: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 and miR-363 in IBD patients and the correlation of these miRNAs with the activity, severity, localization of the inflammatory process in the gastrointestinal tract and the phenotypic manifestation of the respective disease.

Material and methods: The study includes 35 consecutive patients with Ulcerative Colitis (UC), 35 patients with Crohn's Disease (CD) and a control group of 30 healthy subjects. In all of them, the serum expression of a panel of miRNAs was studied: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 and miR-363 by reverse transcriptase-quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR).

Results: In CD patients there was a correlation between miRNAs expression and disease severity (miR-16, miR-155) and the treatment (miR-96). In UC patients, there was a correlation between the expression of some miRNAs and disease activity (miR-16, miR-29, miR-96), course of the disease (miR-155), and current treatment (miR-96).

Conclusion: Contradictory data from the research has shown the need for it to continue with well-thought-out cohort studies in patients at different stages of the disease, placed on different treatment regimens to establish the diagnostic, prognostic and therapeutic role of miRNAs in IBD.

Key words: microribonucleic acids, ulcerative colitis, Crohn's disease, colorectal cancer, inflammatory bowel diseases

ВЪВЕДЕНИЕ

През 1980 година в лабораторията на Horvitz е установен един от гените, който регулира развитието на ларвите на нематода *Caenorhabditis elegans* (1).

През 1993 година групите Ambros и Ruvkun откриват първата микроРНК (miRNA)- lin-4 в *C. Elegans* (2). След като напускат лабораторията на Horvitz, Ambros и Ruvkun продължават да изучават lin-4 и lin-14, за да открият по-късно, че lin-4 е всъщност RNA, която не кодира протеин и представлява малка некодираща РНК (3). Това откритие е революционно за молекулярната биология.

Оттогава miRNAs са открити в различни биологични видове (4) и все още се откриват нови miRNAs (5), като непрекъснато се изяснява тяхната роля в генната регулация.

Фиг. 1. Времева линия на развитие на изследванията в областта на miRNAs



INTRODUCTION

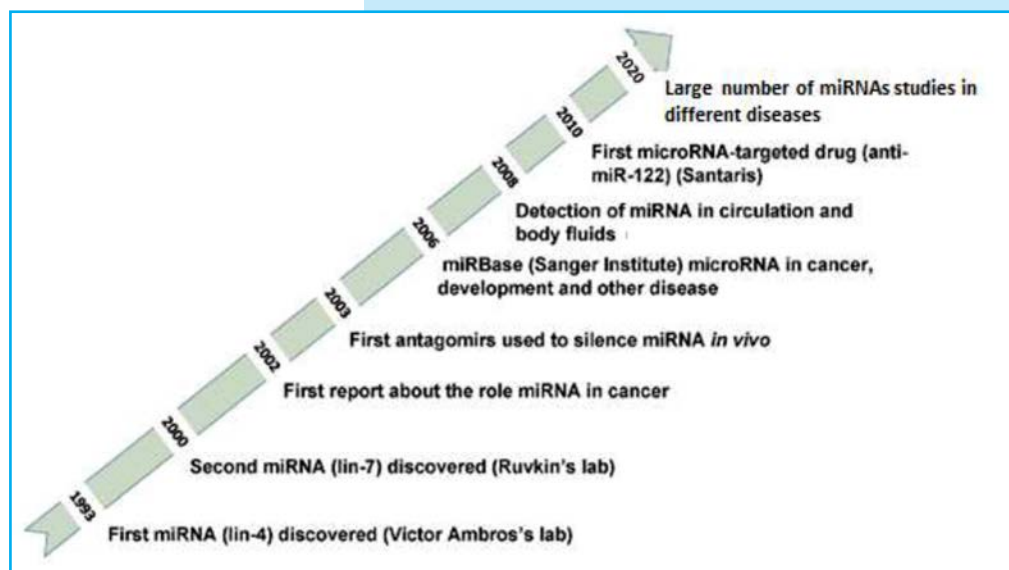
In 1980, the Horvitz laboratory identified one of the genes that regulate the development of the nematode larvae *Caenorhabditis elegans* (1).

In 1993, the Ambros and Ruvkun groups discovered the first miRNA (miRNA), lin-4, in *C. Elegans* (2).

After leaving Horvitz's laboratory, Ambros and Ruvkun continued to study lin-4 and lin-14, only to later discover that lin-4 was in fact a small noncoding protein RNA (3). This discovery proved revolutionary for molecular biology.

Since then, miRNAs have been found in various species (4); and new miRNAs are still being discovered (5), and their role in gene regulation is constantly being elucidated (Fig. 1).

Figure 1. Timeline for the development of research in the field of miRNAs



miRNAs са малки некодиращи белтъци RNAs, със средна дължина 22 нуклеотида. Повечето miRNAs се транскрибират от ДНК последователности в първични miRNAs (pri-miRNAs) и се обработват в предшественици miRNAs (pre-miRNAs) и зрели miRNAs. В повечето случаи miRNAs взаимодействат с 3' некодиращия регион (НКР) на прицелните mRNAs, като заглушават (потискат) тяхната експресия (6). Съобщава се и за взаимодействие на miRNA с други региони, включително 5'НКР, кодиращи последователности и генни промотори (7). Освен това е доказано, че miRNAs могат да активират генната експресия при определени условия (8). Последните проучвания предполагат, че miRNAs се предвижват между различни клетъчни компартменти, за да контролира скоростта на транслация и дори транскрипция (9) (Фиг.1).

miRNAs са от изключително значение за нормалното развитие на видовете и участват в различни биологични процеси (10). Аберантната експресия на miRNAs е свързана с много заболявания при човека (11).

miRNAs се секретират в извънклетъчни течности като: плазма и серум (12), цереброспинална течност (13), слюнка (14), кърма (15), урина, сълзи, коластра, перитонеална течност, течност от бронхоалвеоларен лаваж, семенна течност (16) и овариална фоликуларна течност (17). За разлика от различните видове клетъчни RNAs, извънклетъчните miRNAs се характеризират със своята стабилност: устояват на разграждане при стайна температура до 4 дни и неблагоприятни условия като кипене, многократно замразяване-размразяване и високо или ниско pH (18).

Поради тези им качества извънклетъчните miRNAs са изследвани в различни проучвания като потенциални биомаркери за множество заболявания. Те могат да служат като сигнални молекули, които осъществяват взаимодействията между клетките (19, 20).

Една разпространена теория за канцерогенезата е моделът на „двамата удара“, предложен от Carl Nordling и Alfred Knudson. Според нея трябва да настъпят две мутации в тумор супресорните гени, за да започне процесът на трансформация към тумор. Този модел е довел до идентифициране на различни гени, свързани с развитието на тумори. Необходими са две независими събития, които инхибират туморен супресор, да се наруши растежът на клетките и докато действат едновременно да инициират клетъчна трансформация. Смята се, че miRNAs участват в осъществяването на втория „удар“ при някои неопластични заболявания (21).

Установено е, че miRNAs могат да действат като туморни супресори (TS), онкогени или и като двете в зависимост от конкретното заболяване (22).

Секрецията на miRNAs се регулира чрез сигнални молекули, като интерлевкин-4 (IL4) (23). Макрофагите, които се активират посредством IL4, секретират екзозоми, които носят онкогенни miRNAs и по този начин сти-

miRNAs are small non-coding RNAs with an average length of 22 nucleotides. Most miRNAs are transcribed from DNA sequences into primary miRNAs (pri-miRNAs) and processed into pre-miRNAs (pre-miRNAs) and mature miRNAs. In most cases, miRNAs interact with the 3' non-coding region (NCR) of the target mRNAs, suppressing their expression (6). Interactions of miRNAs with other regions, including 5'NCRs, coding sequences and gene promoters, have also been reported (7). In addition, miRNAs have been shown to activate gene expression under certain conditions (8). Recent studies suggest that miRNAs move between different cell compartments to control the rate of translation and even transcription (9).

miRNAs are essential for the normal development of species and are involved in various biological processes (10). Aberrant expression of miRNAs has been associated with many human diseases (11).

miRNAs are secreted into extracellular fluids such as: plasma and serum (12), cerebrospinal fluid (13), saliva (14), breast milk (15), urine, tears, colostrum, peritoneal fluid, bronchoalveolar lavage fluid, semen (16) and ovarian follicular fluid (17). Unlike different types of cellular RNAs, extracellular miRNAs are characterized by their stability: they resist degradation at room temperature for up to 4 days, and adverse conditions such as boiling, repeated freezing-thawing and high or low pH (18).

Because of these properties, extracellular miRNAs have been researched in various studies as potential biomarkers for many diseases. They can serve as signaling molecules that carry out interactions between cells (19, 20).

A common theory of carcinogenesis is the „two hits“ model proposed by Carl Nordling and Alfred Knudson. According to it, two mutations in the tumor suppressor genes must occur in order for the process of tumorigenesis to begin. This model has led to the identification of various genes associated with tumor development. Two independent events that inhibit tumor suppressor are required to disrupt cell growth and, while acting simultaneously, to initiate cell transformation. miRNAs are thought to be involved in the second „stroke“ in some neoplastic diseases. (21).

miRNAs have been shown to act as tumor suppressors (TS), oncogenes, or both, depending on the particular disease (22).

The secretion of miRNAs is regulated by signaling molecules, such as interleukin-4 (IL-4) (23). Macrophages that are activated by IL-4 secrete exosomes that carry oncogenic miRNAs and thus stimulate the invasiveness of breast cancer cells (23). On the other hand, some substances such as docosahexaenoic acid (essential polyunsaturated omega-3 fatty acid) have anticancer and antiangiogenic

мулират инвазивността на клетките на рака на гърдата (23). От друга страна, някои вещества като докозахексановата киселина (незаменима полиненаситена омега-3 мастна киселина) притежават противоракови и антиангиогенни свойства и могат да индуцират секрецията на екзозоми, които съдържат miRNAs, които упражняват инхибиторни ефекти върху туморната ангиогенеза (24).

Има съобщения, че извънклетъчните miRNAs се свързват с Toll-like рецепторите (25), активират каскада от събития, които водят до различни биологични отговори, като туморен растеж, метастазиране (26), невродегенерация (27). miRNAs оказват хормоноподобно действие като контролират комуникацията между клетките. Попаднали в клетките реципиенти, циркулиращите miRNAs остават функционално активни.

Възпалителният отговор на организма е сложен процес, който включва индуциране на различни, свързани с възпалението гени, активиране на имунната система, която действа в посока изчистване на патогените и избягване на патологични последици. Добре известно е, че miR-155 е важен регулатор на множество функции в имунната система (28). Експресията на miR-155 както в миелоидните, така и в лимфоидните клетки, след тяхното активиране се увеличава значително в отговор на съответна стимулация (21).

Установено е, че miR-155 е една от компонентите на първичния отговор на макрофагите към различни видове възпалителни медиатори, като бактериален липополизахарид (LPS), интерферон- β (IFN- β), полирибоинозинова-полирибоцитидилова киселина (poly IC) и тумор некротизис фактор- α (TNF- α) (21). Често по време на възпалителния процес при повишена експресия на miR-155 се наблюдава повишено освобождаване на цитокини (29). Следователно miR-155, като промотор на възпалителни реакции, играе важна роля в регулиране активирането на имуноцитите и освобождаването на възпалителни цитокини. Експресията на miR-155 може също да контролира интензивността на възпалителния отговор спрямо микробни стимули. В човешките дендритни клетки (DC) насочва отговора към Toll-like рецептор / интерлевкин-1 (TLR / IL-1) възпалителния път (30).

Напоследък многобройни проучвания показват, че miR-155 е свързана с хематологични злокачествени заболявания. Повишената експресия miR-155 може да бъде открита и при редица солидни тумори, като колоректалния карцином (КРК) (31), карцином на белия дроб (31), на гърдата (31), на щитовидна жлеза (32), на маточната шийка (33) и карцином на панкреаса (34). Експресията на miR-155 може да служи като индикатор за лоша прогноза за пациенти с тези тумори (35). Няколко изследвания показват, че високите нива на експресия на miR-155 са свързани с инвазия на ракови клетки и лоша преживяемост (36).

Най-малко 15% - 20% от всички видове рак на човека са свързани с хронично възпаление. Пример за такава връзка са заболявания като ХВБЧ (КРК и колит, асоции-

properties, and can induce the secretion of exosomes that contain miRNAs that exert inhibitory effects on tumor angiogenesis (24).

Extracellular miRNAs have been reported to bind to Toll-like receptors (25), activating a cascade of events that lead to various biological responses, such as tumor growth, metastasis (26), neurodegeneration (27). miRNAs have a hormone-like effect by controlling communication between cells. Once in the recipient cells, circulating miRNAs remain functionally active.

The body's inflammatory response is a complex process that involves the induction of various inflammation-related genes, activation of the immune system, which works to clear pathogens, and avoid pathological consequences. It is well known that miR-155 is an important regulator of many functions in the immune system (28). The expression of miR-155 in both myeloid and lymphoid cells after their activation increases significantly in response to appropriate stimulation (21).

miR-155 has been shown to be a component of the primary response of macrophages to various types of inflammatory mediators such as bacterial lipopolysaccharide (LPS), interferon- β (IFN- β), polyriboinosine-polyribocytidic acid (poly IC) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) (21). Often, during the inflammatory process of increased expression of miR-155, an increase cytokine release is observed (29). Therefore, miR-155, as a promoter of inflammatory responses, plays an important role in regulating immunocyte activation and the release of inflammatory cytokines. The expression of miR-155 may also control the intensity of the inflammatory response to microbial stimuli. In human dendritic cells (DC), it directs the response to the Toll-like receptor / interleukin-1 (TLR / IL-1) inflammatory pathway (30).

Recently, numerous studies have shown that miR-155 is associated with hematological malignancies. Increased miR-155 expression can also be found in a number of solid tumors, such as colorectal carcinoma (CRC) (31), lung cancer (31), breast cancer (31), thyroid cancer (32), cervical cancer (33), and pancreatic carcinoma (34). Expression of miR-155 may serve as an indicator of poor prognosis for patients with these tumors (35). Several studies have shown that high levels of miR-155 expression are associated with cancer cell invasion and poor survival rate (36).

At least 15% - 20% of all human cancers are associated with chronic inflammation. Examples of such a link are diseases such as IBD (CRC and colitis associated cancer), chronic gastritis and H. pylori (stomach cancer) (37). miR-155 has a wide range of inflammatory mediators for targets. Therefore, the expression of miR-155 can be considered as a potential link between inflammation and neoplasms of the gastrointestinal tract.

ран карцином), хроничният гастрит и *H. pylori* (пак на стомаха) (37). miR-155 има широк спектър от възпалителни медиатори за цели (мишени). Следователно може да се обсъжда експресията на miR-155 като потенциална връзка между възпалението и неоплазмите на стомашно-чревния тракт.

КРК е един от трите най-агресивни карциноми, който достига до един милион нови случая всяка година и в световен мащаб като цяло честотата му се увеличава (38). Той е третият по честота карцином, диагностициран при мъжете и вторият по честота карцином, диагностициран при жените (39). Въпреки развитието на иновативни видове терапия, прогнозата в напредналите стадии на КРК е все още много лоша.

Ето защо в световен мащаб различни научни колективи работят за установяване на биомаркери за ранна детекция на КРК. Открити са множество miRNAs, които могат да послужат като такива неинвазивни ранни биомаркери. Според редица автори при КРК повишена експресия имат: miR-16 (40), miR-96 (41), miR-144 (42), miR-199a-3p (41). В други проучвания при КРК е описана понижена експресия на: miR-29a (43), miR-29b (38, 41).

Към края на 2020 година излезе един обобщен анализ на проучвания, които разглеждат промените на miRNAs при ХВБЧ, които могат да служат от една страна като биомаркери за съответната болест, а от друга биха могли да се свържат с развитието на колит асоцииран карцином (44). Авторите разкриват, че независимо от източника на miRNAs и начина на изследване на съответната miR, променена експресия при ХВБЧ имат: miR-16 (45, 46), miR-29a (45, 47), miR-199-5p, miR-363 (44, 45). miR-155 е повишена при IBD както при язвен колит (ЯК), така и при болест на Крон (БК) (46, 48, 49, 50).

Множество автори изтъкват ролята на miR-155 както при контрол на възпалението, така и в онкогенезата. Установено е, че при КРК има свръхекспресия на miR-155 (31, 51). Тази свръхекспресия на miR-155 в комбинация с възпалителните стимули в туморните клетки може да играе съществена роля в онкогенезата (52).

Ето защо разглеждайки връзката между хроничното възпаление и потенциалната му роля за развитието на дисплазия при пациентите с ХВБЧ, си поставихме за цел да проучим експресията на определени микро-РНК, които са свързани от една страна с ХВБЧ, а от друга участват в трансформацията към карцином или са наблюдавани като такива с променена експресия при КРК.

Цел на това проучване е да се оцени серумната експресия на панел от miRNAs: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 и miR-363 при ХВБЧ пациенти и корелацията на тези miRNA с активността, тежестта, разпространението на възпалителния процес по хода на гастроинтестиналния тракт и фенотипната изява на съответната болест.

CRC is one of the three most aggressive cancers, reaching one million new cases each year and increasing in incidence worldwide (38). It is the third most common cancer diagnosed in men and the second most common cancer diagnosed in women (39). Despite the development of innovative therapies, the prognosis in the advanced stages of CRC is still very poor.

That is why various research teams are working worldwide to establish biomarkers for early detection of CRC. Numerous miRNAs have been found that can serve as such non-invasive early biomarkers. According to a number of authors, miR-16 (40), miR-96 (41), miR-144 (42), miR-199a-3p (41) have increased expression in CRC. Decreased expression of miR-29a (43), miR-29b (38, 41) has been reported in other CRC studies.

Towards the end of 2020, a summary analysis of studies examining changes in miRNAs in IBD was released, which, on the one hand, could serve as biomarkers for the disease, and, on the other, could be associated with the development of carcinoma-associated colitis (44). The authors reveal that, regardless of the source of miRNAs and the method of testing of the miR, there is an altered expression in IBD in: miR-16 (45, 46), miR-29a (45, 47), miR-199-5p, miR-363 (44, 45). miR-155 is elevated in IBD in both UC and CD (46, 48, 49, 50).

Numerous authors emphasize the role of miR-155 in both inflammatory control and oncogenesis. MiR-155 overexpression has been observed in CRC (31, 51). This overexpression of miR-155, combined with inflammatory stimuli in tumor cells, may play a significant role in oncogenesis (52).

Therefore, considering the relationship between chronic inflammation and its potential role in the development of dysplasia in IBD patients, we aimed to study the expression of certain micro-RNAs that are associated, on the one hand, with IBD and, on the other, participate in the transformation to cancer or have been observed as having altered expression in CRC.

The Aim of this study was to evaluate the serum expression of a panel of miRNAs: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 and miR-363 in IBD patients and the correlation of these miRNAs with the activity, severity, localization of the inflammatory process in the gastrointestinal tract and the phenotypic manifestation of the respective disease.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

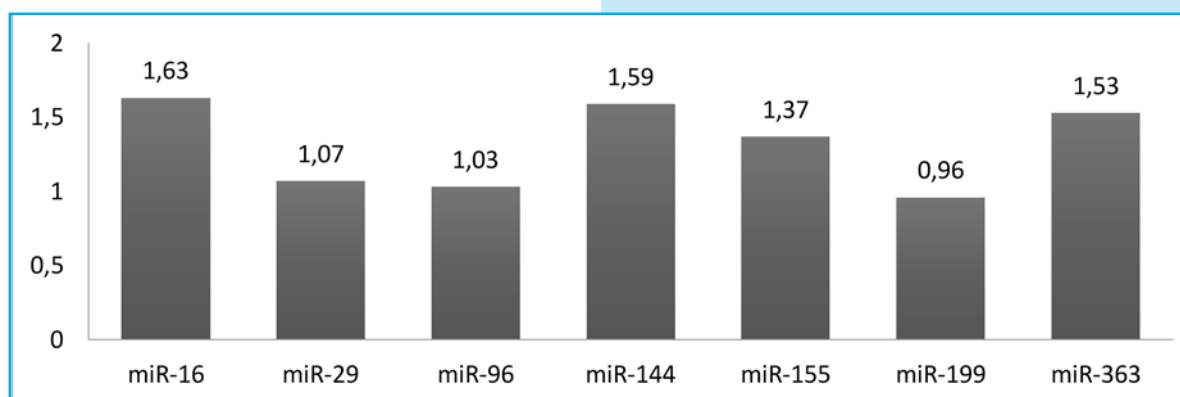
Обхванати са 35 последователни пациенти с ЯК, 35 пациенти с БК и контролна група от 30 здрави лица. При всички е изследвана серумната експресия на панел от miRNAs: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 и miR-363 чрез обратна транскриптаза - количествена верижна полимеразна реакция в реално време PCR (RT-qPCR). Резултатите са обработени статистически с SPSS v. 20.0, като са използвани вариационен, дисперсионен, корелационен, сравнителен анализ, ROC curve анализ и анализ за оценка на риска.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Поради липса на валидирани референтни прагови нива на експресията на микро-РНКите за разграничаване на пациенти с ХВБЧ от здрави индивиди, чрез ROC curve анализ бе определена праговата стойност (Cut-off) на експресията на miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 и miR-363. Серумната експресия на съответните miRNAs е специфична за дадената популация и служи като ориентир за оценка на експресията при БК и ЯК.

На фиг. 2 са представени праговите стойности на изследваните miRNAs при здрави контроли.

Фиг. 2. Прагови стойности (Cut-off) на изследваните miRNAs при здрави контроли



На табл. 1 са представени средните стойности на серумната експресия на проучените miRNAs при пациентите с БК и ЯК, като е направен сравнителен анализ на измененията в експресията според разглежданите показатели.

Чрез извършване на сравнителни (ANOVA и t-test) и корелационни анализи се установиха следните статистически значими разлики и зависимости (Табл.1).

MATERIAL AND METHODS

35 consecutive UC patients, 35 CD patients and a control group of 30 healthy individuals were included. In all of them, the serum expression of a panel of miRNAs was studied: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 and miR-363 by reverse transcriptase-quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). The results were statistically processed with SPSS v. 20.0 for Windows, using variation, dispersion, correlation, comparative analysis, ROC curve analysis and risk assessment analysis.

RESULTS

Due to the lack of validated reference threshold levels of microRNA expression for distinguishing patients with IBD from healthy individuals, the cut-off value of miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 and miR-363 expression was determined by ROC curve analysis. The serum expression of the respective miRNAs is population-specific and serves as a guide for assessing expression in CD and UC.

Fig. 2 presents the cut-off values of the tested miRNAs in healthy controls.

Figure 2. Cut-off values of the tested miRNAs in healthy controls

Table 1 presents the mean values of serum expression of the studied miRNAs in CD and UC patients, and a comparative analysis of the changes in expression, according to the considered indicators, is made.

The following statistically significant differences and dependences were established by performing comparative (ANOVA and t-test) and correlation analyzes. Table 1.

При пациентите с БК се установи съществена разлика в серумната експресия на miR-16 според формата на протичане: наблюдава се свръхекспресия при стенотичната (B2) и пенетрираща (B3) фенотипна изява на БК ($r=0.368$; $p<0.05$) и при активност на болестта, измерена чрез CDAI (умерена активност; $r=0.433$; $p=0.009$).

Серумните нива на експресия на miR-29 при пациенти с БК се различава съществено само според възрастта на пациентите при поставяне на диагнозата, като се наблюдава свръхекспресия при пациентите на възраст над 40 години (2.09).

Серумната експресия на miR-96 при пациентите с БК се различава статистически по отношение на възрастта при поставяне на диагнозата, пола и проведеното лечение. Установи се свръхекспресия при пациенти на възраст над 40 г. при поставяне на диагнозата, при мъже и при пациенти, на които са прилагани кортикостероиди. От друга страна серумната експресия се понижава при лечение с 5ACA, като стойностите се доближават до праговата стойност, установена при здрави контроли (съответно 1.04 при лечение с 5ACA към 1.03 прагова стойност при здрави контроли). Свръхекспресията на miR-96 корелира с приложението на кортикостероиди при лечение на пациенти с БК ($r=0.366$; $p=0.023$).

Серумните нива на експресия на miR-144 при пациенти с БК се различава съществено само според възрастта на пациентите при поставяне на диагнозата, като се наблюдава свръхекспресия при пациентите на възраст под 40 години (3.12).

Анализът на експресията на miR-155 при пациентите с БК, установи, че има статистически значима свръхекспресия при пациенти на възраст над 40 г. при поставяне на диагнозата (3.93), при жени (3.27) и при пациенти с лека активност на заболяването (6.08), измерена чрез CDAI. Повишената експресия на miR-155 корелира умерено с активността на БК ($r=0.480$; $p=0.019$).

miR-199 е свръхекспресирана при пациенти на възраст над 40 г. по време на поставяне на диагнозата (4.41), като се наблюдава умерена зависимост ($r=0.401$; $p=0.17$).

Циркулиращата miR-363 не се различава съществено при пациентите с БК според изследваните показатели.

In CD patients, a significant difference in the serum expression of miR-16 was observed according to the disease behavior: overexpression was observed in the stenotic (B2) and penetrating (B3) phenotype of CD ($r=0.368$; $p<0.05$) and in the activity of disease measured with the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (moderate activity; $r=0.433$; $p=0.009$).

Serum miR-29 expression levels in CD patients differed significantly only according to the age of the patients at diagnosis, with overexpression observed in patients over 40 years of age (2.09).

Serum expression of miR-96 in CD patients differs statistically with respect to age at diagnosis, sex, and treatment. Overexpression has been reported in patients over the age of 40 at diagnosis, in men, and in patients receiving corticosteroids. On the other hand, serum expression decreased with Mesalazine (5-aminosalicylic acid, 5-ASA) treatment, approaching the cut-off value established in healthy controls (1.04 in 5 ACA treatment to 1.03 cut-off in healthy controls, respectively). Overexpression of miR-96 correlates with the use of corticosteroids in the treatment of CD patients ($r=0.366$; $p=0.023$).

Serum expression levels of miR-144 in patients with CD differed significantly only according to the age of the patients at diagnosis, with overexpression observed in patients less than 40 years of age (3.12).

Analysis of miR-155 expression in patients with CD showed statistically significant overexpression in patients over 40 years of age at diagnosis (3.93), in women (3.27), and in patients with mild disease activity (6.08), measured by CDAI. Increased miR-155 expression correlated moderately with CD activity ($r=0.480$; $p=0.019$).

miR-199 was overexpressed in patients over 40 years of age at the time of diagnosis (4.41), with moderate dependence ($r=0.401$; $p=0.17$).

Circulating miR-363 did not differ significantly in patients with CD according to the studied parameters.

Табл. 1. Серумна експресия на някои miRNAs при пациенти с БК и ЯК (mean±SD)

Показател	miR-16		miR-29		miR-96		miR-144		miR-155		miR-199		miR-363	
	БК	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК	БК	ЯК
Възраст години	≤ 40 г.	1.65±1.06	1.52±0.76	1.09±0.53	1.91±2.02	1.66±1.60	3.12±1.95	2.18±1.39	2.08±1.90	1.83±1.27	1.48±1.15	0.94±0.40	2.29±1.19	1.85±1.67
	≥ 40 г.	3.06±1.91	2.76±1.68	2.09±1.12	1.58±0.83	3.92±5.21	2.28±1.02	2.15±0.89	3.93±3.87	3.62±8.28	4.41±6.49	1.43±0.98	2.64±2.12	2.34±1.20
Пол	Мъже	3.19±2.30	1.78±0.97	1.79±1.04	1.21±0.64	3.28±4.49	1.36±1.36	2.79±1.38	2.65±1.37	1.65±1.19	2.07±1.95	0.97±0.29	2.65±1.84	1.79±1.16
	Жени	2.94±1.96	2.11±1.57	1.59±0.77	1.25±0.69	1.77±1.43	1.88±1.64	2.93±2.11	2.09±1.58	2.85±5.83	2.74±5.59	1.17±0.82	2.13±1.08	2.14±1.81
Локализация БК/ЯК	L1/E1	3.54±2.33	2.53	1.92±0.98	2.43	1.85±2.00	1.42	2.51±1.15	3.14	2.19±0.96	3.49±5.07	0.69	2.72±1.78	2.84
	L2/E2	2.65±0.90	1.82±0.92	1.44±0.30	1.01±0.45	1.24±1.36	2.52±1.70	3.27±2.09	3.51±5.21	1.25±0.96	0.93±0.12	1.12±0.90	2.21±0.90	1.88±0.97
Форма на протичане	L3/E3	2.46±2.03	2.01±1.54	1.44±0.92	1.28±0.70	4.32±1.55	1.26±1.33	3.26±2.39	2.14±1.43	2.86±5.43	1.17±0.55	1.08±0.53	1.93±1.18	2.00±1.80
	B1	2.43±1.13	-	1.37±0.52	-	2.26±2.14	-	3.09±2.19	2.87±3.36	-	2.40±5.33	-	2.22±1.21	-
Хронично рецидивираща Хронично перенестираща	B2	3.27±2.49	-	1.92±1.19	-	2.41±2.32	-	2.26±0.94	2.89±2.55	-	2.40±2.29	-	2.35±2.01	-
	B3	3.51±2.15	-	2.11±1.11	-	3.96±7.07	-	3.06±1.43	1.86±1.06	-	2.48±1.32	-	2.52±1.17	-
CDAI	B2-B3	9.20	-	2.33	-	0.31	-	4.30	1.49	-	1.82	-	5.20	-
	Хронично рецидивираща	-	1.97±1.43	-	1.21±0.70	-	1.65±1.57	2.16±1.31	-	1.54±1.22	-	0.99±0.53	-	1.82±1.19
S (severity)	Хронично рецидивираща	-	1.97±0.99	-	1.31±0.49	-	1.69±1.46	2.19±1.14	-	5.53±9.56	-	1.42±0.98	-	2.66±2.57
	Хронично рецидивираща	-	1.97±0.99	-	1.31±0.49	-	1.69±1.46	2.19±1.14	-	5.53±9.56	-	1.42±0.98	-	2.66±2.57
Remisia	Remisia	2.41±1.23	-	1.54±0.69	-	1.55±1.29	-	2.68±1.68	2.11±2.09	-	2.52±5.19	-	2.20±1.12	-
	Лека активност	2.38±1.06	-	1.43±0.87	-	2.57±2.35	-	3.15±2.92	6.08±5.12	-	1.81±1.32	-	1.71±1.17	-
Умерена активност	Умерена активност	4.27±3.00	-	1.99±1.22	-	4.34±5.37	-	3.08±1.38	2.10±1.07	-	2.14±1.89	-	3.00±2.12	-
	S ₀ -Remisia	-	1.45±1.11	-	1.07±0.43	-	1.05±0.99	2.27±1.87	-	1.11±0.76	-	0.94±0.43	-	1.45±0.85
S ₁ -Лека	S ₁ -Лека	-	2.42±1.65	-	1.53±0.86	-	2.04±1.77	2.41±0.73	-	1.33±1.03	-	1.11±0.66	-	2.29±1.38
	S ₂ -Умерена	-	3.02±0.08	-	1.56±0.30	-	3.29±1.86	2.34±0.62	-	1.63±0.48	-	1.74±1.24	-	3.40±3.05
S ₃ -Тежка	S ₃ -Тежка	-	1.38±0.89	-	0.84	-	1.01±0.74	1.71±1.45	-	4.92±7.93	-	0.89±0.34	-	1.47±1.14
	Remisia	-	2.33±2.06	-	1.57±1.04	-	1.46±1.52	2.02±0.96	-	1.22±0.79	-	1.17±0.79	-	2.23±1.51
Мауо score ендоскопски	Лека	-	2.01±1.02	-	1.27±0.49	-	1.24±0.91	2.74±1.48	-	1.35±0.85	-	1.01±0.42	-	1.74±0.66
	Умерена	-	1.74±1.23	-	0.97±0.52	-	2.18±1.98	1.39±0.76	-	4.82±9.05	-	1.02±1.05	-	1.58±1.39
Лечение	Тежка	-	1.80±1.12	-	1.12±0.44	-	1.84±1.73	2.36±1.38	-	2.23±1.76	-	1.13±0.26	-	2.42±2.36
	5ACA	2.83±0.90	1.44±0.82	1.38±0.22	1.08±0.62	1.04±0.74	1.94±1.83	2.05±0.86	2.71±2.76	1.65±1.51	1.24±0.31	0.95±0.38	2.89±1.19	1.51±1.09
Имуномодулатори	КС	3.11±2.26	2.29±0.82	1.91±1.46	1.22±0.52	5.82±5.93	1.55±0.92	2.69±1.32	3.39±3.10	5.19±8.91	2.26±2.38	1.35±0.96	2.96±2.41	1.94±0.73
	Имуномодулатори	2.28±0.82	2.47±1.91	1.61±0.12	1.64±0.92	1.12±0.94	0.54±0.16	1.97±0.71	1.71±1.09	1.94±0.72	1.24±0.53	1.01±0.37	1.55±0.84	2.28±1.69
Биологично лечение	Биологично лечение	3.15±2.26	2.15±1.82	1.66±0.81	1.29±0.75	1.83±1.95	1.73±1.71	2.83±1.57	2.51±2.86	1.23±0.86	2.63±4.55	1.06±0.68	2.26±1.27	2.44±2.21

С bold са резултатите, при които p value е <0.05.

Table 1. Serum expression of some miRNAs in patients with CD and UC (mean±SD)

Indicator/ Exponent		miR-16		miR-29		miR-96		miR-144		miR-155		miR-199		miR-363	
		CD	UC	CD	UC	CD	UC	CD	UC	CD	UC	CD	UC	CD	UC
Age, years	≤ 40	3.08±2.24	1.65±1.06	1.52±0.76	1.09±0.53	1.91±2.02	1.66±1.60	3.12±1.95	2.18±1.39	2.08±1.90	1.83±1.27	1.48±1.15	0.94±0.40	2.29±1.19	1.85±1.67
	≥ 40	3.06±1.91	2.76±1.68	2.09±1.12	1.58±0.83	3.92±5.21	1.65±1.42	2.28±1.02	2.15±0.89	3.93±3.87	3.62±8.28	4.41±6.49	1.43±0.98	2.64±2.12	2.34±1.20
Sex	Male	3.19±2.30	1.78±0.97	1.79±1.04	1.21±0.64	3.28±4.49	1.36±1.36	2.79±1.38	2.65±1.37	2.09±1.58	1.63±1.19	2.07±1.95	0.97±0.29	2.65±1.84	1.79±1.16
	Female	2.94±1.96	2.11±1.57	1.59±0.77	1.25±0.69	1.77±1.43	1.88±1.64	2.93±2.11	1.80±1.06	3.27±3.57	2.85±5.83	2.74±5.59	1.17±0.82	2.13±1.08	2.14±1.81
Localization CD/UC	L1/E1	3.54±2.33	2.53	1.92±0.98	2.43	1.85±2.00	1.42	2.51±1.15	3.14	2.51±2.49	2.19	3.49±5.07	0.69	2.72±1.78	2.84
	L2/E2	2.65±0.90	1.82±0.92	1.44±0.30	1.01±0.45	1.24±1.36	2.52±1.70	3.27±2.09	2.15±0.89	3.51±5.21	1.25±0.96	0.93±0.12	1.12±0.90	2.21±0.90	1.88±0.97
	L3/E3	2.46±2.03	2.01±1.54	1.44±0.92	1.28±0.70	4.32±1.55	1.26±1.33	3.26±2.39	2.14±1.43	2.54±1.84	2.86±5.43	1.17±0.55	1.08±0.53	1.93±1.18	2.00±1.80
Disease behavior	B1	2.43±1.13	-	1.37±0.52	-	2.26±2.14	-	3.09±2.19	-	2.87±3.36	-	2.40±5.33	-	2.22±1.21	-
	B2	3.27±2.49	-	1.92±1.19	-	2.41±2.32	-	2.26±0.94	-	2.89±2.55	-	2.40±2.29	-	2.35±2.01	-
	B3	3.51±2.15	-	2.11±1.11	-	3.96±7.07	-	3.06±1.43	-	1.86±1.06	-	2.48±1.32	-	2.52±1.17	-
	B2-B3	9.20	-	2.33	-	0.31	-	4.30	-	1.49	-	1.82	-	5.20	-
	Chronically recurrent	-	1.97±1.43	-	1.21±0.70	-	1.65±1.57	-	2.16±1.31	-	1.54±1.22	-	0.99±0.53	-	1.82±1.19
CDAI	Chronically persistent	-	1.97±0.99	-	1.31±0.49	-	1.69±1.46	-	2.19±1.14	-	5.53±9.56	-	1.42±0.98	-	2.66±2.57
	Remission	2.41±1.23	-	1.54±0.69	-	1.55±1.29	-	2.68±1.68	-	2.11±2.09	-	2.52±5.19	-	2.20±1.12	-
	Mild activity	2.38±1.06	-	1.43±0.87	-	2.57±2.35	-	3.15±2.92	-	6.08±5.12	-	1.81±1.32	-	1.71±1.17	-
	Moderate activity	4.27±3.00	-	1.99±1.22	-	4.34±5.37	-	3.08±1.38	-	2.10±1.07	-	2.14±1.89	-	3.00±2.12	-
S (severity)	S ₀ - Remission	-	1.45±1.11	-	1.07±0.43	-	1.05±0.99	-	2.27±1.87	-	1.11±0.76	-	0.94±0.43	-	1.45±0.85
	S ₁ - Mild	-	2.42±1.65	-	1.53±0.86	-	2.04±1.77	-	2.41±0.73	-	1.33±1.03	-	1.11±0.66	-	2.29±1.38
	S ₂ - Moderate	-	3.02±0.08	-	1.56±0.30	-	3.29±1.86	-	2.34±0.62	-	1.63±0.48	-	1.74±1.24	-	3.40±3.05
	S ₃ - Severe	-	1.38±0.89	-	0.84	-	1.01±0.74	-	1.71±1.45	-	4.92±7.93	-	0.89±0.34	-	1.47±1.14
	Remission	-	2.33±2.06	-	1.57±1.04	-	1.46±1.52	-	2.02±0.96	-	1.22±0.79	-	1.17±0.79	-	2.23±1.51
Partial Mayo score (Endoscopic)	Mild	-	2.01±1.02	-	1.27±0.49	-	1.24±0.91	-	2.74±1.48	-	1.35±0.85	-	1.01±0.42	-	1.74±0.66
	Moderate	-	1.74±1.23	-	0.97±0.52	-	2.18±1.98	-	1.39±0.76	-	4.82±9.05	-	1.02±1.05	-	1.58±1.39
	Severe	-	1.80±1.12	-	1.12±0.44	-	1.84±1.73	-	2.36±1.38	-	2.23±1.76	-	1.13±0.26	-	2.42±2.36
Treatment	5-ASA	2.83±0.90	1.44±0.82	1.38±0.22	1.08±0.62	1.04±0.74	1.94±1.83	4.64±1.32	2.05±0.86	2.71±2.76	1.65±1.51	1.24±0.31	0.95±0.38	2.89±1.19	1.51±1.09
	GC	3.11±2.26	2.29±0.82	1.91±1.46	1.22±0.52	5.82±5.93	1.55±0.92	2.69±1.32	2.44±1.39	3.39±3.10	5.19±8.91	2.26±2.38	1.35±0.96	2.96±2.41	1.94±0.73
	Immunomodulators	2.28±0.82	2.47±1.91	1.61±0.12	1.64±0.92	1.12±0.94	0.54±0.16	1.97±0.71	1.71±1.09	1.94±0.72	1.90±1.26	1.24±0.53	1.01±0.37	1.55±0.84	2.28±1.69
	Biological treatment	3.15±2.26	2.15±1.82	1.66±0.81	1.29±0.75	1.83±1.95	1.73±1.71	2.83±1.57	2.21±1.61	2.51±2.86	1.23±0.86	2.63±4.55	1.06±0.68	2.26±1.27	2.44±2.21

The results for which p value is <0.05 are in bold.

Сравнителният анализ на експресията на изследваните miRNAs при пациентите с БК показва, че при всички пациенти се наблюдават повишени нива на експресия спрямо праговите стойности при здрави контроли.

При пациентите с ЯК серумната експресия на miR-16 и miR-29 се различава съществено според възрастта на пациентите при поставяне на диагнозата, като се наблюдава свръхекспресия при пациентите на възраст над 40 г. (съответно 2.76 за miR-16 и 1.58 за miR-29). При сравнителния анализ на серумните нива на miR-16 с праговата стойност на експресия при здрави контроли, се установи, че при пациентите с ЯК, които са на възраст до 40 г. двете стойности се доближават. Анализът на връзката между тежестта на ЯК и експресията на miR-16 и miR-29 показва, че не съществува зависимост между експресията на miRNAs, индекса за тежест (S, според Монреалската класификация) и ендоскопската активност (Partial Mayo score). Сnižаване на експресията на miR-16 и miR-29 се наблюдава при пациенти с тежка форма на ЯК, измерена чрез S (Монреалска класификация) и ендоскопски Mayo скор.

Разлика в серумните нива на miR-144 се установява само според пола, като се наблюдава свръхекспресия при мъжете (2.65). Стойности, близки или по-ниски от праговата стойност на експресия на miR-144, се наблюдават при тежка болест, според Монреалската класификация за тежест (S), при умерена активност - според ендоскопски Mayo score, както и при приложението на имуномодулатори.

miR-155 е свръхекспресирана при пациентите с ЯК на възраст над 40 г. при поставяне на диагнозата (3,62), при хронично персистираща активност на болестта (5,53) и при тежка болест (S, 4.92). Установи се умерена зависимост между свръхекспресията на miR-155 и хронично персистиращата активност на болестта ($r = 0.363$; $p = 0.032$).

Сравнителният анализ с праговата стойност при здрави контроли показва, че при пациентите с ЯК се постигат по-нижни нива на miR-155 спрямо праговата стойност, при лъв колит (1.25), при ремисия и при лека активност според двата използвани индекса (S и ендоскопски Мейо скор), както и при приложението на биологично лечение (1.23).

Серумната експресия на miR-199 при пациенти с ЯК се различава съществено само според възрастта на пациентите при поставяне на диагнозата, като се наблюдава свръхекспресия при пациентите на възраст под 40 г. (1.43). При пациентите на възраст до 40 г., серумните нива са по-ниски от праговата стойност при здрави контроли, като подобни резултати се наблюдават и при мъжете (0.97), при проктит (E1; 0.69), при ремисия, постигната чрез оценка според двата индекса (съответно 0.94 за S и 0.89 за ендоскопски Mayo score), както и при приложение на mesalazine (5 ACA) (0.95).

И при пациентите с ЯК, циркулиращата miR-363 не се различава съществено според изследваните показатели. При сравнение с праговите стойности се установи, че при ремисия (съответно 1.45 за S) и приложение на 5 ASA (1.51) експресията е по-ниска спрямо тази при здравите контроли.

The comparative analysis of the expression of the studied miRNAs in CD patients showed that in all patients there were increased levels of expression compared to the cut-off values in healthy controls.

In UC patients, serum expression of miR-16 and miR-29 differed significantly according to the age of the patients at diagnosis, with overexpression observed in patients over 40 years of age (2.76 for miR-16, and 1.58 for miR-29 respectively). In a comparative analysis of serum miR-16 levels with the expression threshold in healthy controls, it was found that in UC patients aged up to 40 years, the two values were close. Analysis of the relationship between UC severity and miR-16 and miR-29 expression showed that there was no relationship between miRNAs expression, severity index (S, according to the Montreal classification) and endoscopic activity (Partial Mayo score). Decreased expression of miR-16 and miR-29 was observed in patients with severe UC, as measured by S (Montreal classification) and Endoscopic Mayo score.

A difference in serum miR-144 levels was observed only by gender, with overexpression observed in men (2.65). Values close to or lower than the expression threshold of miR-144 have been observed in severe disease according to the Montreal Classification (S), in moderate activity according to Endoscopic Mayo score, and in the use of immunomodulators.

miR-155 is overexpressed in UC patients over 40 years of age at diagnosis (3.62) and in chronic persistent disease activity (5.53) and in severe disease (S, 4.92). A correlation between miR-155 overexpression and chronic persistent disease activity ($r = 0.363$; $p = 0.032$) has been observed.

Comparative analysis of the cut-off value in healthy controls showed that UC patients achieved lower levels of miR-155 than the cut-off, in left sided-colitis (1.25), in remission and in mild activity, according to the two scoring systems used (S and Endoscopic Mayo score), as well during the biological treatment (1.23).

Serum expression of miR-199 in UC patients differs significantly only according to the age of the patients at diagnosis, with overexpression observed in patients under 40 years of age (1.43). In patients up to 40 years of age, serum levels are lower than the cut-off in healthy controls, with similar results in men (0.97), in proctitis (E1; 0.69), in remission achieved by both index (0.94 for S and 0.89 for Endoscopic Mayo score, respectively), as well as for 5-ASA (0.95).

Even in UC patients, the circulating miR-363 did not differ significantly according to the studied parameters. When compared to the cut-off values, it was discovered that in remission (1.45 for S, respectively) and administration of 5-ASA (1.51) the expression was lower than in healthy controls.

ДИСКУСИЯ

В свои проучвания Wu et al. установяват, че miR-16 има повишена експресия при пациенти с активен ЯК и БК, в сравнение със здрави контроли (53, 54). За подобни резултати съобщават и Paraskevi et al., като експресията на miR-16 е значително по-висока при пациентите с БК, спрямо тези с ЯК (6.38 ± 1.46 към 2.98 ± 0.35) (55).

Schönauen et al. установяват значително повишени нива на miR-16 в серума и в изпражненията на пациенти с ХВБЧ, в сравнение с контролите, като експресията на miR-16 в серума е положително свързана с активността на заболяването (46). Резултатите от настоящото проучване на повишената експресия на miR-16 се свързват с активността на БК (CDAI) и ЯК (S2). При пациенти с ЯК с тежка активност (S3) се наблюдава снижаване на експресията под праговите стойности за здрави контроли. Повечето автори представят данни за снижаване на експресията на miR-16 при пациенти с КРК (56, 57). При ЯК с тежка активност (S3) трябва да се мониторира експресията на тази микро-РНК, с оглед потенциалната възможност за дисплазия при тежко неконтролирано възпаление, особено ако промените персистират и след постигане на ремисия.

Резултатите от настоящото изследване показват, че експресията на miRNA-29 има 61.4% чувствителност и 63.3% специфичност при разграничаването на пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата от здрави контроли (AUC = 0.622 (0.493-0.751); $p = 0.054$). В литературата не са открити данни за чувствителността и специфичността на miR-29 при пациенти с ХВБЧ, но J. Wang и J. Gu (2012) при изследването на 74 пациенти с колоректален карцином установяват, че miRNA-29 има 75% специфичност и чувствителност (AUC = 0.803) (58). През 2016 г. Zhu et al., отново при пациенти с простатен карцином, установяват 85% чувствителност и 61% специфичност на микро-РНКата (AUC = 0.777) (43).

Изследването на серумната експресия на miRNA-29 при пациенти с БК показва значително повишени стойности (1.69), спрямо пациенти с ЯК (1.23) и здрави контроли (1.07). Подобни резултати при пациенти с БК се съобщават от Paraskevi et al. (55), съответно 1.89 ± 0.39 за пациенти с БК и 0.85 ± 0.44 за пациенти с ЯК. От друга страна някои автори (53, 59, 60) установяват, че експресията на микро-РНКата е повишена и при пациенти с ЯК, за разлика от настоящото изследване. При сравняването на експресията на miRNA-29 при пациенти с активен БК и в ремисия спрямо здрави контроли Fasseu et al. установяват повишена експресия (59), което се потвърждава и в настоящото проучване. Подобни резултати са установени и при пациенти с ЯК. Експресията на miRNA-29, според формата на протичане на БК, показва понижена експресия при пациентите със стриктуриращ фенотип B2 (1.92), като резултатите подкрепят тези в литературата (61).

Zhu et al. (43) установяват свръхекспресия на miR-29 при карцином на ректума, ROC curve анализът дава AUC 0.777 с чувствителност 85% и специфичност 61%. Други автори (62, 63) обратно, установяват понижена експресия на miR-

DISCUSSION

In their studies, Wu et al. discovered that miR-16 has an increased expression in active UC and CD patients compared to healthy controls (53, 54). Similar results have been reported by Paraskevi et al., With miR-16 expression being significantly higher in CD patients, compared with those with UD (6.38 ± 1.46 to 2.98 ± 0.35) (55).

Schönauen et al. discovered significantly elevated serum miR-16 levels in the feces of IBD patients compared to controls, with serum miR-16 expression positively associated with disease activity (46). In the results of the present study, increased expression of miR-16 is associated with the Crohn's disease activity index (CDAI) and UC (S2). Decreased expression below the cut-off for healthy controls was observed in patients with severe activity (S3). Most authors present data on decreased miR-16 expression in patients with CRC (56, 57). In severe activity (S3), the expression of this microRNA should be monitored for the potential for dysplasia in severe uncontrolled inflammation, especially if the changes persist after remission.

The results of the present study showed that miRNA-29 expression had 61.4% sensitivity and 63.3% specificity in distinguishing IBD patients from healthy controls (AUC = 0.622 (0.493-0.751); $p = 0.054$). No data on the sensitivity and specificity of miR-29 in IBD patients was found in the literature, but J. Wang and J. Gu (2012), in a study of 74 patients with CRC, discovered that miRNA-29 has 75% specificity and sensitivity (AUC = 0.803) (58). In 2016, Zhu et al., again noted 85% sensitivity and 61% specificity of microRNAs in prostate cancer patients (AUC = 0.777) (43).

The study of serum miRNA-29 expression in CD patients showed significantly increased values (1.69) compared to UC patients (1.23) and healthy controls (1.07). Similar results in CD patients have been reported by Paraskevi et al. (55), respectively 1.89 ± 0.39 for CD patients and 0.85 ± 0.44 for UC patients. On the other hand, some authors (53, 59, 60) discovered that miRNA expression was also increased in UC patients, in contrast to the present study. When comparing miRNA-29 expression in active CD patients and in remission to healthy controls, Fasseu et al. discovered increased expression (59), which is also confirmed in the present study. Similar results have been noted in UC patients. The expression of miRNA-29 according to the disease behavior of the CD course showed decreased expression in patients with a stricturing phenotype B2 (1.92), with the results supporting those in the literature (61).

Zhu et al. (43) discovered an overexpression of miR-29 in rectal cancer, ROC curve analysis gave an AUC of 0.777 with a sensitivity of 85% and a specificity of 61%. Other authors (62, 63), on the other hand, discovered decreased miR-29 expression in patients with CRC. In this study, decreased expression of miR-29 was observed, which reached the lowest values in the severe form of UC (S3).

29 при пациенти с КРК. В това проучване се наблюдава понижена експресия на miR-29, която достига най-ниски стойности при тежката форма на ЯК (S3). Противоречивите данни относно диагностичната стойност на експресията на miR-29 при преход към КРК изискват по-нататъчни кохортни проучвания сред пациентите с ХВБЧ.

Ahmed et al. (40) описват, че при пациенти с КРК се наблюдава повишена експресия на miR-96. Няколко години по-късно подобни данни публикува и друг авторски колектив (64, 65), който свързва повишената експресия на miR-96 с различни клинични параметри на КРК. В настоящото проучване повишена експресия на miR 96.(5.28) се наблюдава при пациенти, които поради активност на БК получават кортикостероидно (КС) лечение. Известно е, че този вид лечение се прилага при умерена до висока активност на болестта и ремисията, индуцирана чрез прилагането на КС, е кратка. Ето защо при мониториране на пациентите с предшестващо КС лечение, персистиране на висока експресия на miR-96, при постигната ремисия, може да се използва като критерий за необходимост от ендоскопска верификация или проактивно търсене на дисплазия.

Екип от автори (66) свързват повишената експресия на miR-144 с нарушена епително-бариерна функция тъй като мишени на тази микро-РНК са основно белтъци, изграждащи tight junction -оклудин (OCLN) и зонулин (ZO1). Ето защо всяка промяна в експресията ѝ е свързана с прогресия на болестта (БК или ЯК) и изисква подобряване на мониторирането и терапията на пациентите с ХВБЧ.

По същото време Lewis et al. установяват повишена експресия на miR-144-3p при пациенти с ЯК в биопсия от постинфламаторни полипи спрямо експресията при пациенти с ЯК без дисплазия (67, 68). В един скорошен метаанализ за прогностичната роля на miRNAs при диагностиката на КРК, тази публикация е оценена, че притежава висока научна стойност (67). Друг авторски екип Kalimutho et al. (69) описват повишена експресия на miR-144 в тъкани от КРК (~4.99 пъти), като установяват, че тази miR има чувствителност 74,29% (95% CI 56.7-87.5) и специфичност 87.2% (95% CI 72.6-95.70) и прагова стойност при ROC curve анализ- AUC- 0.829. В настоящото проучване не се наблюдава повишена експресия на miR-144 при пациентите с ХВБЧ. Следователно позовавайки се на данните от литературата, при поява на повишена експресия на miR-144, при тези пациенти би следвало активно да се търси дисплазия и/или начало на колит асоцииран карцином.

Редица изследвания показват, че експресията на miR-155 се увеличава при ХВБЧ както при ЯК, така и при БК (54, 59, 70). Тези резултати кореспондират и с резултатите от настоящото проучване, където експресията на miR-155 е значително по-висока при пациентите с ХВБЧ, отколкото при здравите контроли. В друго проучване на Béres et al. (48) сред педиатрични пациенти с БК и ЯК, авторите установяват, че експресията на miR-155 е значително повишена в зоните с възпаление на лигавицата, в сравнение

Controversial data on the diagnostic value of miR-29 expression in the transition to CRC requires further cohort studies on IBD patients.

Ahmed et al. (40) described that increased miR-96 expression was observed in patients with CRC. A few years later, similar data was published by another team (64, 65), which linked the increased expression of miR-96 with various clinical parameters of CRC. In the present study, increased expression of miR 96. (5.28) was observed in patients receiving glucocorticosteroid (GC) treatment due to CD activity. This type of treatment is known to be used in moderate to severe disease activity and the remission induced by GC is short. Therefore, in monitoring patients with prior GC treatment, persistence of high miR-96 expression, in remission, can be used as a criterion for the need for endoscopic verification or proactive search for dysplasia.

A team of authors (66) associated the increased expression of miR-144 with impaired epithelial-barrier function because the targets of this microRNA are mainly proteins that form tight junction-occludin (OCLN) and zonulin (ZO1). Therefore, any change in its expression is associated with disease progression (CD or UC) and requires improved monitoring and treatment of IBD patients.

At the same time, Lewis et al. discovered an increased expression of miR-144-3p in patients with UC in a biopsy of postinflammatory polyps compared to expression in patients with UC without dysplasia. (67, 68). In a recent meta-analysis of the prognostic role of miRNAs in the diagnosis of CRC, this publication was judged to have a high scientific value (67). Another team of Kalimutho et al (69) described an increased expression of miR-144 in CRC tissues (~ 4.99-fold), finding that this miR had a sensitivity of 74.29% (95% CI 56.7-87.5) and a specificity of 87.2 % (95% CI 72.6-95.70) and cut-off value in ROC curve analysis- AUC- 0.829. In the present study, no increased expression of miR-144 was observed in IBD patients. Therefore, based on literature data, in the event of increased miR-144 expression, dysplasia and / or onset of carcinoma-associated colitis should be actively sought in these patients.

A number of studies have shown that miR-155 expression is increased in IBD in both UC and CD (54, 59, 70). These results also correspond to the results of the present study, where miR-155 expression was significantly higher in IBD patients than in healthy controls. In another study by Béres et al. (48) among pediatric CD and UC patients, the authors discovered that miR-155 expression was significantly increased in areas of mucosal inflammation compared to healthy controls. Similar results, but in the assessment of inflammation of the stomach and duodenum, have been reported by Szűcs D et al. (71)

In patients with active UC, miR-155 is overexpressed

със здрави контроли. За подобни резултати, но при оценка на възпалението на стомаха и дуоденума, се съобщава от Szűcs D et al. (71)

При пациенти с активен ЯК miR-155 е с повишена експресия, в сравнение със здрави индивиди, което е резултат от директно намаляване на експресията на Forkhead box O3 (FOXO3a) гена, а това от своя страна може да активира NF- κ B сигналния път и да повиши възпалителни цитокини, като IL-8 (72, 73). Тези резултати се потвърждават и от настоящото изследване.

Интересно е, че в тъкани и в клетки от стомашен карцином, експресията на miR-155 намалява. Вероятно процесът на туморогенезата е по-сложен и може да протича чрез заглушаване или загуба на експресията на miR-155 (51). При пациенти с КРК е установена свръхекспресия на miR-155 (74, 75).

В нашето проучване пациентите с колонна локализация и персистащо възпаление, без постигане на ремисия, имат значително по-висока експресия на miR-155. Известно е, че хроничното възпаление е в основата на ХВБЧ, но и на колит асоциирания карцином при ЯК, както и при колоректалния карцином (37).

По отношение на локализацията и формата на протичане други автори установяват, че повишената експресия на miR-RHK-155 в интестинални миофибробласти и в колонна мукоза са свързани с контрола на Th17 възпалителния път, с цел FOXO3a и IL-8, което води до повишаване на фиброобразуването (76, 77). Тъй като е доказано, че miR-155 играе важна роля в контрола на възпалението и имунната регулация, логично експресията на miR е значително по-висока при пациентите с активна болест, независимо от инструментите за оценка на активността.

Mudduluru et al. (78) установяват понижена експресия на miR-199a в тъкани от КРК. Няколко години по-късно, при изследване на серумния miRNAs профил на пациенти с КРК, друг екип публикува подобни данни. Те съобщават, че експресията на miR-199a е понижена при пациенти с КРК (79). Slattery et al. (80) публикуват различни данни. Този екип от автори установяват повишена експресия на miR-199a-3p при пациенти с КРК и ректален карцином. В настоящото проучване не бе установена значима разлика в експресия на miR-199 при пациентите с ХВБЧ. Вероятно мониторирането на експресията на тази miR в динамика би могло да даде повече информация относно диагностичната й стойност при пациентите с ХВБЧ и възможен преход към дисплазия.

За miR-363 е известно, че притежава ключова роля в прогресията, развитието и метастазирането, както и резистентността към химиотерапия при редица карциноми. (81). В настоящото проучване не се установи повишена и/или променена експресия на miR-363 при пациентите с ХВБЧ. Промяната в експресията на тази miR при динамично наблюдение може да подскаже преход към дисплазия и да насочи към проактивно търсене на съответни промени в терапията и поведението при тези пациенти.

miRNAs участват в контрола на сигналните пътища NF- κ B и IL-6, които регулират възпалителната активност.

compared to healthy individuals as a result of a direct decrease in Forkhead box O3 (FOXO3a) gene expression, which in turn may activate the NF- κ B signaling pathway and to increase inflammatory cytokines, such as IL-8 (72, 73). These results are also confirmed by the present study.

Interestingly, in tissues and cells of gastric cancer, the expression of miR-155 decreases. The process of tumorigenesis is likely to be more complex and may occur through suppression or loss of miR-155 expression (51). MiR-155 overexpression has been observed in patients with CRC (74, 75)

In our study, patients with colonic localization and persistent inflammation without remission had significantly higher miR-155 expression. Chronic inflammation is known to underlie IBD, but also colitis, associated carcinoma in UC as well as CRC (37).

Regarding the localization and form of the course, other authors discovered that the increased expression of miR-RNA-155 in intestinal myofibroblasts and in the colonic mucosa was associated with the control of the Th17 inflammatory pathway, targeting FOXO3a and IL-8, leading to an increase in fibrosis formation (76, 77). Because miR-155 has been shown to play an important role in inflammation control and immune regulation, logically miR expression is significantly higher in patients with active disease, regardless of the activity assessment tools.

Mudduluru et al (78) discovered decreased expression of miR-199a in CRC tissues. A few years later, in a study of the serum miRNAs profile of patients with CRC, another group of scientists published similar data. They reported that miR-199a expression was decreased in CRC patients (79). Slattery et al (80) publish different data. This team of authors observed an increased expression of miR-199a-3p in patients with CRC and rectal cancer. In the present study, no significant difference in miR-199 expression was observed in IBD patients. It is likely that monitoring the expression of this miR in dynamics could provide more information about its diagnostic value in patients with IBD and a possible transition to dysplasia.

MiR-363 is known to play a key role in the progression, development and metastasis, as well as chemotherapy resistance in a number of cancers. (81). In the present study, no increased and / or altered miR-363 expression was observed in patients with IBD. The change in the expression of this miR under dynamic monitoring may suggest a transition to dysplasia and lead to a proactive search for relevant changes in therapy and behavior in these patients.

miRNAs are involved in the control of the NF- κ B and IL-6 signaling pathways, which regulate inflammatory activity. Inflammation is fueled by cytokines such as TNF, which is currently a major therapeutic goal in a number of treatment strategies. Therefore, miRNAs

Възпалението се подхранва от цитокини като TNF, който в момента е основна терапевтична цел на редица лечебни стратегии. Ето защо miRNAs вече се разглеждат и като терапевтични цели при ХВБЧ (44), както и при редица други заболявания (51, 82). Понастоящем miRNAs базираното лечение се фокусира главно върху miRNA-нокаут или заглушаване, анти-miRNA олигонуклеотиди (AMOS), miRNA-гъби, miRNA-маски или miRNA-инхибитори (82, 83). (Табл.2).

Табл.2. miRNAs базирана терапия при различни заболявания в начална фаза на проучване. По (82)

Фармацевтична компания	Име на медикамента	miRNA	Болест	Фаза на проучване
miRagen Therapeutic	MRG-106	Инхибитор на miR-155	Кожен Т-клетъчен лимфом	Фаза I
miRagen Therapeutic	MRG-201	Имитира miR-29	Склеродерма	Фаза I
EnGeneIC	MesomiR-1	Имитира miR-16	Мезотелиом; Недребноклетъчен белодробен карцином	Фаза I

are now considered as therapeutic targets in IBD (44) as well as in a number of other diseases. (51, 82) Currently, miRNAs-based treatment focuses primarily on miRNA knockout or attenuation, anti-miRNA oligonucleotides (AMOS), miRNA fungi, miRNA masks, or miRNA inhibitors (82, 83). (Table 2).

Table 2. miRNAs, based therapy in various diseases in the initial phase of the study. According to (82)

Pharmaceutical company	Drug name	miRNA	Disease	Study phase
miRagen Therapeutic	MRG-106	Inhibitor of miR-155	Cutaneous T-cell lymphoma	Phase I
miRagen Therapeutic	MRG-201	Imitates miR-29	Scleroderma	Phase I
EnGeneIC	MesomiR-1	Imitates miR-16	Mesothelioma; Non-small cell lung cancer	Phase I

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследванията на miRNAs в областта на ХВБЧ започват с новаторска работа на Wu et al. през 2008 г. (53). Оттогава е постигнат огромен напредък в областта на проучванията, които оценяват използването на miRNAs като диагностични и прогностични биомаркери при ХВБЧ. Необходимо е изследванията в тази област да продължат с добре обмислени кохортни проучвания сред пациенти в различни стадии на болестта, поставени на различни терапевтични режими, които да утвърдят диагностичната, прогностичната и терапевтична роля на miRNAs при ХВБЧ.

Благодарности:

Специални благодарности към доц. д-р Трифон Червенков, д.м., за изработване на панела от микрорибонуклеинови киселини.

CONCLUSION

Studies of miRNAs in the field of IBD begin with the innovative work of Wu et al. in 2008 (53). Since then, tremendous progress has been made in studies evaluating the use of miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in IBD. Research in this area needs to continue with well-thought-out cohort studies in patients at different stages of the disease, placed on different therapeutic regimens, to establish the diagnostic, prognostic and therapeutic role of miRNAs in IBD.

Acknowledgments:

Special thanks to Assoc. Prof. Dr. Trifon Chervenkov, MD, for making the panel of microribonucleic acids

КНИГОПИС / REFERENCES

- Horvitz HR, Sulston JE. Isolation and genetic characterization of cell-line age mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* (1980) 96:435–54
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. Elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* (1993) 75:843–54. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y
- Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.* (2011) 717:1–8. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.009
- Davis-Dusenbery BN, Hata A. Mechanisms of control of microRNA biogenesis. *J Biochem.* (2010) 148:381–92. doi: 10.1093/jb/mvq096
- de Rie D, Abugessaisa I, Alam T, Arner E, Arner P, Ashoor H, et al. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. *Nat Biotechnol.* (2017) 35:872–8. doi: 10.1038/nbt.3947
- Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2014) 15:509–24. doi: 10.1038/nrm3838
- Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell.* (2016) 64:320–33. doi: 10.1016/j.molcel.2016.09.004
- Vasudevan S. Posttranscriptional upregulation by microRNAs. *Wiley Interdiscip Rev RNA* (2012) 3:311–30. doi: 10.1002/wrna.121
- Makarova JA, Shkurnikov MU, Wicklein D, Lange T, Samatov TR, Turchinovich AA, et al. Intracellular and extracellular microRNA: an update on localization and biological role. *Prog Histochem Cytochem.* (2016) 51:33–49. doi: 10.1016/j.proghi.2016.06.00
- Fu G, Brkic J, Hayder H, Peng C. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. *Int J Mol Sci.* (2013) 14:5519–44. doi: 10.3390/ijms14035519
- Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al. Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol.* (2018) 233:2007–18. doi: 10.1002/jcp.25854
- Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* (2011) 108:5003–8. doi: 10.1073/pnas.1019055108
- Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, Waters M, Shi Y, Cannon B, et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways. *J Alzheimers Dis.* (2008) 14:27–41. doi: 10.3233/JAD-2008-14103
- Gallo A, Tandon M, Alevizos I, Illei GG. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes. *PLoS ONE* (2012) 7:e30679. doi: 10.1371/journal.pone.0030679
- Zhou Q, Li M, Wang X, Li Q, Wang T, Zhu Q, et al. Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int J Biol Sci* (2012) 8:118–23. doi: 10.1155/ijbs.8.118
- Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* (2010) 56:1733–41. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405
- da Silveira JC, Veeramachaneni DN, Winger QA, Carnevale EM, Bouma GJ. Cell-secreted vesicles in equine ovarian follicular fluid contain miRNAs and proteins: a possible new form of cell communication within the ovarian follicle. *Biol Reprod.* (2012) 86:71. doi: 10.1095/biolreprod.111.093252
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogossova Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2008) 105:10513–8. doi: 10.1073/pnas.0804549105
- Huang W. MicroRNAs: biomarkers, diagnostics, and therapeutics. *Methods Mol Biol.* (2017) 1617:57–67. doi: 10.1007/978-1-4939-7046-9_4
- Wang J, Chen J, Sen S. MicroRNA as Biomarkers and Diagnostics. *J Cell Physiol.* (2016) 231:25–30. doi: 10.1002/jcp.25056
- O'Connell, R.M.; Taganov, K.D.; Boldin, M.P.; Cheng, G.; Baltimore, D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104, 1604–160
- Ling H, Girnita L, Buda O, Calin GA. Non-coding RNAs: the cancer genome dark matter that matters! *Clin Chem Lab Med.* 2017 May 1;55(5):705-714. doi: 10.1515/cclm-2016-0740
- Yang M, Chen J, Su F, Yu B, Su F, Lin L, et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol Cancer* (2011) 10:117. doi: 10.1186/1476-4598-10-117
- Hannafon BN, Carpenter KJ, Berry WL, Janknecht R, Dooley WC, Ding WQ. Exosome-mediated microRNA signaling from breast cancer cells is altered by the anti-angiogenesis agent docosahexaenoic acid (DHA). *Mol Cancer* (2015) 14:133. doi: 10.1186/s12943-015-0400-7
- Fabbri M. MicroRNAs and miReceptors: a new mechanism of action for intercellular communication. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* (2018) 373:E2110–6. doi: 10.1098/rstb.2016.0486
- Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2012) 109:E2110–E2116. doi: 10.1073/pnas.1209414109
- Lehmann SM, Kruger C, Park B, Derkow K, Rosenberger K, Baumgart J, et al. An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration. *Nat Neurosci.* (2012) 15:827–35. doi: 10.1038/nn.3113
- Rodriguez, A.; Vigorito, E.; Clare, S.; Warren, M.V.; Couttet, P.; Soond, D.R.; van Dongen, S.; Grocock, R.J.; Das, P.P.; Miska, E.A.; et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007;316,608–611
- Cremer, T.J.; Ravneberg, D.H.; Clay, C.D.; Piper-Hunter, M.G.; Marsh, C.B.; Elton, T.S.; Gunn, J.S.; Amer, A.; Kan-neganti, T.D.; Schlesinger, L.S.; et al. MiR-155 induction by F. novicida but not the virulent F. tularensis results in SHIP down-regulation and enhanced pro-inflammatory cytokine response. *PLoS ONE* 2009;4, e8508
- Ceppi, M.; Pereira, P.M.; Dunand-Sauthier, I.; Barras, E.; Reith, W.; Santos, M.A.; Pierre, P. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009;106, 2735–274
- Volinia, S.; Calin, G.A.; Liu, C.G.; Ambs, S.; Cimmino, A.; Petrocca, F.; Visone, R.; Iorio, M.; Roldo, C.; Ferracin, M.; et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;103, 2257–226

32. Nikiforova, M.N.; Tseng, G.C.; Steward, D.; Diorio, D.; Nikiforov, Y.E. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: Biological significance and diagnostic utility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 1600–1608
33. Wang, X.; Tang, S.; Le, S.-Y.; Lu, R.; Rader, J.S.; Meyers, C.; Zheng, Z.M. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth. *PLoS ONE*, 2008, 3, e2557
34. Lee, E.J.; Gusev, Y.; Jiang, J.; Nuovo, G.J.; Lerner, M.R.; Frankel, W.L.; Morgan, D.L.; Postier, R.G.; Brackett, D.J.; Schmittgen, T.D. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int. J. Cancer*, 2007, 120, 1046–1052
35. Jay, C.; Nemunaitis, J.; Chen, P.; Fulgham, P.; Tong, A.W. miRNA profiling for diagnosis and prognosis of human cancer. *DNA Cell Biol.* 2007, 26, 293–30
36. Han, Z.B.; Chen, H.Y.; Fan, J.W.; Wu, J.Y.; Tang, H.M.; Peng, Z.H. Up-regulation of microRNA-155 promotes cancer cell invasion and predicts poor survival of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012, 138, 153–161
37. Rath, T.; Billmeier, U.; Waldner, M.J.; Atreya, R.; Neurath, M.F. From physiology to disease and targeted therapy: Interleukin-6 in inflammation and inflammation-associated carcinogenesis. *Arch. Toxicol.* 2015, 89, 541–554
38. Sarshar M, Scribano D, Ambrosi C, Palamara AT, Masotti A. Fecal microRNAs as Innovative Biomarkers of Intestinal Diseases and Effective Players in Host-Microbiome Interactions. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 5;12(8):2174. doi: 10.3390/cancers12082174
39. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015;65:87–108. doi: 10.3322/caac.21262
40. Ahmed, F.E.; Jeffries, C.D.; Vos, P.W.; Flake, G.; Nuovo, G.J.; Sinar, D.R.; Naziri, W.; Marcuard, S.P. Diagnostic microRNA markers for screening sporadic human colon cancer and active ulcerative colitis in stool and tissue. *Cancer Genom. Proteom.* 2009, 6, 281–295
41. Ahmed, F.E.; Ahmed, N.C.; Vos, P.W.; Bonnerup, C.; Atkins, J.N.; Casey, M.; Nuovo, G.J.; Naziri, W.; Wiley, J.E.; Mota, H.; et al. Diagnostic microRNA markers to screen for sporadic human colon cancer in stool: I. Proof of principle. *Cancer Genom. Proteom.* 2013, 10, 93–113
42. Choi, H.H.; Cho, Y.S.; Choi, J.H.; Kim, H.K.; Kim, S.S.; Chae, H.S. Stool-Based miR-92a and miR-144* as Noninvasive Biomarkers for Colorectal Cancer Screening. *Oncology* 2019, 97, 173–179
43. Zhu, Y.; Xu, A.; Li, J.; Fu, J.; Wang, G.; Yang, Y.; Cui, L.; Sun, J. Fecal miR-29a and miR-224 as the noninvasive biomarkers for colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 2016, 16, 259–264
44. James JP, Riis LB, Malham M, Høgdal E, Langholz E, Nielsen BS. MicroRNA Biomarkers in IBD-Differential Diagnosis and Prediction of Colitis-Associated Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 24;21(21):7893. doi: 10.3390/ijms21217893
45. Iborra, M.; Bernuzzi, F.; Correale, C.; Vetrano, S.; Fiorino, G.; Beltrán, B.; Marabita, F.; Locati, M.; Spinelli, A.; Nos, P.; et al. Identification of serum and tissue micro-RNA expression profiles in different stages of inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2013, 173, 250–25
46. Schönauen, K.; Le, N.; Von Arnim, U.; Schulz, C.; Malfertheiner, P.; Link, A. Circulating and Fecal microRNAs as Biomarkers for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018, 24, 1547–1557
47. Nijhuis, A.; Curciarello, R.; Mehta, S.; Feakins, R.; Bishop, C.L.; Lindsay, J.O.; Silver, A. MCL-1 is modulated in Crohn's disease fibrosis by miR-29b via IL-6 and IL-8. *Cell Tissue Res.* 2017, 368, 325–335
48. Béres NJ, Szabó D, Kocsis D, et al. Role of altered expression of miR-146a, miR-155, and miR-122 in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:327–335
49. Szcs, D.; Béres, N.J.; Rokony, R.; Boros, K.; Borka, K.; Kiss, Z.; Arató, A.; Szabó, A.J.; Vannay, Á.; Sziksz, E.; et al. Increased duodenal expression of miR-146a and -155 in pediatric Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 6027–603
50. Valmiki, S.; Ahuja, V.; Paul, J. MicroRNA exhibit altered expression in the inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis patients. *World J. Gastroenterol.* 2017, 23, 5324
51. Wan J, Xia L, Xu W, Lu N. Expression and Function of miR-155 in Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Int J Mol Sci.* 2016 May 11;17(5):709. doi: 10.3390/ijms17050709
52. Dominique A. Kagele, Ryan M. O'Connell MicroRNA in Regenerative Medicine. *MicroRNAs in Hematopoietic Stem Cell Biology* <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405544-5.00013-7> Copyright © 2015 Elsevier Inc
53. Wu F, Zikusoka M, Trindade A, et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptid-2 alpha. *Gastroenterology.* 2008;135:1624–1635
54. Wu F, Zhang S, Dassopoulos T, et al. Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1729–1738
55. Paraskevi A, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Mantzaris G, Nikiteas N, Gazouli M. Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6:900–4
56. Earle JS, Luthra R, Romans A, et al. Association of microRNA expression with microsatellite instability status in colorectal adenocarcinoma. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 2010;12:433–40
57. Faltejsova P, Svoboda M, Srutova K, et al. Identification and functional screening of microRNAs highly deregulated in colorectal cancer. *J Cell Mol Med* 2012
58. Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis. *Cancer Epidemiol* 2012;36:e61–7
59. Fasseu M, Treton X, Guichard C, et al. Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2010; 5:e13160
60. Xu XM, Zhang HJ. miRNAs as new molecular insights into inflammatory bowel disease: Crucial regulators in autoimmunity and inflammation. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 21;22(7):2206–18. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2206
61. Zeng Z, Mukherjee A, Zhang H. From Genetics to Epigenetics, Roles of Epigenetics in Inflammatory Bowel Disease. *Front Genet.* 2019;10:1017. Published 2019 Oct 31. doi:10.3389/fgene.2019.01017
62. Zhou, Y., Wu, J., Geng, P., Kui, X., Xie, Y., Zhang, L., et al. (2016). MicroRNA profile analysis of host cells before and after wild human rotavirus infection. *J. Med. Virol.* 88, 1497–1510

63. Rashid H, Hossain B, Siddiqua T, Kabir M, Noor Z, Ahmed M and Haque R (2020) Fecal MicroRNAs as Potential Biomarkers for Screening and Diagnosis of Intestinal Diseases. *Front. Mol. Biosci.* 7:181
64. Orang AV, Barzegari A. MicroRNAs in colorectal cancer: from diagnosis to targeted therapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(17):6989-99. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.17.6989
65. Xu XM, Qian JC, Deng ZL, et al (2012b). Expression of miR-21, miR-31, miR-96 and miR-135b is correlated with the clinical parameters of colorectal cancer. *Oncol Lett*, 4, 339-345
66. Hou Q, Huang Y, Zhu S, Li P, Chen X, Hou Z, Liu F. MiR-144 Increases Intestinal Permeability in IBS-D Rats by Targeting OCLN and ZO1. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(6):2256-2268. doi: 10.1159/000486059
67. Duong J. DIFFERENTIAL EXPRESSION OF MICRORNAS IN ULCERATIVE COLITIS AND MICROSCOPIC COLITIS AND THEIR RISK OF COLORECTAL CANCER DEVELOPMENT [Internet] [Dissertation]. 2018. Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:oru:diva-68279>
68. Lewis A, Felice C, Kumagai T, Lai C, Singh K, Jeffery RR, Feakins R, Giannoulitou E, Armuzzi A, Jawad N, Lindsay JO, Silver A. The miR-200 family is increased in dysplastic lesions in ulcerative colitis patients. *PLoS One.* 2017 Mar 13;12(3):e0173664. doi: 10.1371/journal.pone.0173664
69. Kalimutho M, Del Vecchio Blanco G, Di Cecilia S, et al (2011). Differential expression of miR-144* as a novel fecal-based diagnostic marker for colorectal cancer. *J Gastroenterol*, 46, 1391-402
70. Takagi, T.; Naito, Y.; Mizushima, K.; Hirata, I.; Yagi, N.; Tomatsuri, N.; Ando, T.; Oyamada, Y.; Isozaki, Y.; Hongo, H.; et al. Increased expression of microRNA in the inflamed colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;25, S129–S133
71. Szűcs D, Béres NJ, Rokony R, et al. Increased duodenal expression of miR-146a and -155 in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6027–6035
72. Kaser, A.; Zeissig, S.; Blumberg, R.S. Inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2010;28, 573–621
73. Moschos, S.A.; Williams, A.E.; Perry, M.M.; Birrell, M.A.; Belvisi, M.G.; Lindsay, M.A. Expression profiling in vivo demonstrates rapid changes in lung microRNA levels following lipopolysaccharide-induced inflammation but not in the anti-inflammatory action of glucocorticoids. *BMC Genom.* 2007;8
74. Qu, Y.L.; Wang, H.F.; Sun, Z.Q.; Tang, Y.; Han, X.N.; Yu, X.B.; Liu, K. Up-regulated miR-155-5p promotes cell proliferation, invasion and metastasis in colorectal carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8, 6988–6994
75. Xiao, B.; Liu, Z.; Li, B.S.; Tang, B.; Li, W.; Guo, G.; Shi, Y.; Wang, F.; Wu, Y.; Tong, W.D.; et al. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J. Infect. Dis.* 2009;200, 916–925
76. Min M, Peng L, Yang Y, Guo M, Wang W, Sun G. MicroRNA-155 is involved in the pathogenesis of ulcerative colitis by targeting FOXO3a. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(4):652–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000009
77. Pathak S, Grillo AR, Scarpa M, Brun P, D'Inca R, Nai L, et al. MiR-155 modulates the inflammatory phenotype of intestinal myofibroblasts by targeting SOCS1 in ulcerative colitis. *Exp Mol Med* 2015;47:e164. doi: 10.1038/emmm.2015.21
78. Mudduluru G, Ceppi P, Kumarswamy R, et al (2011). Regulation of Axl receptor tyrosine kinase expression by miR-34a and miR-199a/b in solid cancer. *Oncogene*, 30, 2888-99
79. Hofslie E, Sjørusen W, Prestvik WS, et al (2013). Identification of serum microRNA profiles in colon cancer. *Br J Cancer*, 108, 1712-9
80. Slattery ML, Wolff E, Hoffman MD, et al (2011). MicroRNAs and colon and rectal cancer: differential expression by tumor location and subtype. *Genes Chromosomes Cancer*, 50, 196-206
81. Ye J, Zhang W, Liu S, Liu Y, Liu K. miR-363 inhibits the growth, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating E2F3. *Oncol Rep.* 2017 Dec;38(6):3677-3684. doi: 10.3892/or.2017.6018
82. Wang C. and Chen J. microRNAs as therapeutic targets in intestinal diseases. *ExRNA* (2019) 1:23 <https://doi.org/10.1186/s41544-019-0026-9>
83. Li C, Feng Y, Coukos G, Zhang L. Therapeutic microRNA strategies in human cancer. *AAPS J.* 2009 Dec;11(4):747-57. doi: 10.1208/s12248-009-9145-9

Адрес за кореспонденция:

Антония Атанасова
Гр. Варна, ул. Марин Дринов 55
Медицински университет – Варна
Тел: +359898346321
e-mail: antonia.atanasova@mu-varna.bg

Address for correspondence:

Antonia Atanasova
Varna, 55 Marin Drinov str.
Medical University - Varna
GSM: +359898346321
e-mail: antonia.atanasova@mu-varna.bg

ОСНОВНИ ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ С КАРИОЗНИ ДЕФЕКТИ ПРИ ДЕЦА С НЕВРО- ПСИХИАТРИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Десислава Константинова¹, Албена Тонева², Ружа Панчева², Силвия Николова³, Лалка Рангелова⁴

¹ Катедра „Дентално материалознание и пропеедентика на протетичната дентална медицина“, факултет „Дентална медицина“, МУ-Варна

² Катедра „Хигиена и епидемиология“, факултет „Обществено здравеопазване“, МУ-Варна

³ Катедра „Социална медицина“, факултет „Обществено здравеопазване“, МУ-Варна

⁴ Национален център по обществено здраве и анализи

РЕЗЮМЕ

Введение: Малко са проучванията, изследващи връзката между оралните заболявания, свързани с нарушенията в дъвкателните цикли и хранителния прием на децата с невропсихиатрични заболявания (НПЗ).

Целта на проучването е да се изследва наличието на кариозни лезии при деца с НПЗ и влиянието им върху нормалното протичане на дъвкателните цикли в устната кухина.

Материал и методи: Изследвани са 54 пациенти с НПЗ, отглеждани в семейна среда и в центрове за комплексно обслужване и настаняване от семеен тип. Според диагнозите си пациентите са разпределени в 6 групи: с детска церебрална парализа (ДЦП) - 24 деца, с хидроцефалия - 6 деца, с лека умствена изостаналост - 7 деца, със синдром на Даун и др. синдроми - 7 деца, с аутизъм - 5 деца и с генерализирани разстройства на развитието (ГРП) - 5 деца. Всички са изследвани екстра- и интраорално. Интраоралният преглед включва обстоен стоматологичен преглед, установяване на вида на захватката, установяване на състоянието на интраоралната лигавица, брой кариеси, брой obturации и др. Статистическата обработка на данните е извършена със статистически пакет IBM SPSS v.23.

Резултати: Данните показват, че при децата, отглеждани в домовете за резидентна грижа, относителният дял на пациентите без наличие на кариеси е четири пъти по-висок спрямо този на децата с установени лезии, съответно - 41,5% и 11,3%. В семейна среда те са почти равностойни. Между възрастта на децата и наличието на деструктивни зъбни промени на твърдите зъбни тъкани (ТЗТ) се установява статистически значима корелация - увеличаването на възрастта на децата се свързва с повишаване на броя на кариесите ($\rho=0,28$, $p=0,042$).

MAJOR FACTORS ASSOCIATED WITH CARIOUS DEFECTS IN CHILDREN WITH NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

Dessislava Konstantinova¹, Albena Toneva², Ruzha Pancheva², Silviya Nikolova³, Lalka Rangelova⁴

¹ Faculty of Dental Medicine, Varna Medical University

² Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Public Health, Varna Medical University

³ Department of Social Medicine, Faculty of Public Health, Varna Medical University

⁴ National Center of Public Health and Analyses

ABSTRACT

Introduction: There are very few studies examining the relationship between the oral diseases associated with masticatory disorders and the nutritional intake of children with neuropsychiatric disorders (NPDs).

The aim of the study is to examine the presence of carious lesions in children with NPDs and if they can influence the normal course of chewing cycles in the oral cavity.

Material and methods: 54 patients with NPDs raised in a family environment as well as in family-type centers for complex services and accommodation have been studied. According to their diagnoses, patients have been divided into 6 groups: children with cerebral palsy (CP) - 24, children with hydrocephalus - 6, children with mild intellectual disability (formerly called mental retardation) - 7, children with Down syndrome and other syndromes - 7, children with autism - 5 and children with global developmental delay (GDD) - 5. All children have been studied through extra- and intraoral examination. The intraoral examination included a thorough dental examination, determination of the type of bite, determination of the condition of the intraoral mucosa, number of caries, number of fillings, etc. Statistical data processing has been carried out with IBM SPSS v.23 statistical package.

Results: The data suggests that in children raised in residential-type care centers the percentage of patients without caries is four times higher than that of children with detected lesions, respectively - 41.5% and 11.3%. In a family environment, the data are almost equal. There is a statistically significant correlation between the age of the children and the presence of destructive dental changes in the hard dental tissues (HDT) - the increase in the age of the children has been associated with an increase in the number of caries ($\rho = 0.28$, $p = 0.042$).

Статистическият анализ потвърждава и друга статистически значима положителна корелация между броя на кариесите при съответния пациент и вида на захватката му, за която се знае, че създава предилекционни условия за развитие на заболяване по ТЗТ ($r=0,378$, $p=0,005$). Установява се статистически значима отрицателна корелация между броя на зъбите, които имат необходимост от лечение и посещенията при зъболекар ($r=-0,627$, $p=0,0001$).

Заключение: Наличието на болкова чувствителност в устната кухина, вследствие на възпалителни процеси или механично дразнене, причинени от наличие на кариозни лезии и усложненията им при деца с НПЗ, са важни рискови фактори в първоначалния етап от раздробяване на храната преди поглъщане. Освен това евентуално припокриване на неврологични и орални симптоми трябва да се проучва задълбочено, тъй като разпознаването им е много важно за адекватното обгрижване на деца с НПЗ.

Ключови думи: орално здраве, кариозни лезии, невропсихиатрични заболявания, недोхранване

ВЪВЕДЕНИЕ

Недохранването при деца с невропсихиатрични заболявания (НПЗ) води до забавен и потиснат имуноен отговор, краткотрайна концентрация, липса на мотивация за игрови и рехабилитационни дейности и влошена прогноза на основното им заболяване (1). Етиологията на недохранването при децата с НПЗ е многофакторна - включват се както хранителни, така и нехранителни фактори. Основният хранителен фактор е неадекватният хранителен прием, като следствие на стомашно-чревни нарушения, включително орално-моторна дисфункция, гастроэзофагеален рефлукс и запек (2, 3). Изключително оскъдни са проучванията, изследващи връзката между оралните заболявания, свързани с нарушенията в дъвкателните цикли и хранителния прием на децата с НПЗ (4, 7, 8). Зъбният кариес е локализирано, прогресиращо заболяване, чиято същност се състои в деструкция на твърди зъбни тъкани (ТЗТ), главно под действие на метаболитни продукти на устната микрофлора. Поради слабата минерализация на зъбния емайл и широките дентинови тубули, за детските зъби е характерно остро протичане на болестния процес и свързаната с него субективна симптоматика при консумация на студени и сладки храни и напитки. Това насочва вниманието ни към наличието на кариозни лезии като възможен етиологичен фактор за нарушение на дъвкателния процес.

Целта на проучването е да се изследва наличието на кариозни лезии при деца с НПЗ и влиянието им върху нормалното протичане на дъвкателните цикли в устната кухина.

The statistical analysis confirms another statistically strong positive correlation between the number of caries of the respective patient and the type of his bite, which is known to create predilection conditions for the development of disease on HDT ($r = 0.378$, $p = 0.005$). A statistically significant negative correlation between the number of teeth in need of treatment and visits to the dentist ($r = -0.627$, $p = 0.0001$) has been found.

Conclusion: The presence of sensitivity to pain in the oral cavity due to inflammatory processes or mechanical irritation caused by the presence of carious lesions and their complications in children with NPDs are major risk factors in the initial stage of food mechanical digestion before ingestion. In addition, the possible overlap between neurological and oral symptoms should be thoroughly studied, as their detection is very important for the adequate care of children with NPDs.

Key words: oral health, carious lesions, neuropsychiatric diseases, malnutrition.

INTRODUCTION

Malnutrition in children suffering from neuropsychiatric disorders (NPDs) results in a delayed and suppressed immune response, short-term focus, lack of motivation for play and rehabilitation activities and a worse prognosis of their underlying disease (1). The etiology of malnutrition in children with NPDs is multifactorial – both nutritional and non-nutritional factors have been included. The main nutritional factor is inadequate dietary intake resulting from gastrointestinal disorders, including oral-motor dysfunction, gastroesophageal reflux and constipation (2, 3). Studies examining the relationship between oral diseases associated with masticatory disorders and the diet of children with NPDs are extremely scarce (4, 7, 8). Dental caries is a localized, progressive disease, the essence of which consists in the destruction of hard dental tissues (HDT), mainly under the action of metabolic products of the oral microflora. Due to the weak mineralization of the tooth enamel and the wide dentinal tubules, the children's teeth are characterized by an acute course of the disease process and the associated subjective symptoms when consuming cold and sweet foods and beverages. This draws our attention to the presence of carious lesions as a possible etiological factor for the violation of the masticatory process.

The aim of the study is to examine the presence of carious lesions in children with NPDs and if they can influence the normal course of chewing cycles in the oral cavity.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

От месец април до месец октомври 2017 г. в град Варна са изследвани 54 пациенти с НПЗ, отглеждани в семейна среда и в центрове за комплексно обслужване и настаняване от семеен тип в гр. Варна и в гр. Русе (фондация „Карин дом“; Център за комплексно обслужване на деца с увреждания и хронични заболявания в гр. Варна, кв. „Виница“; Център за настаняване от семеен тип - гр. Варна в с. Тополи и в кв. „Владиславово“; сдружение „Еквилибриум“). Проучването е проведено след разрешение от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) при МУ – Варна (Протокол №60 от 23.02.2017 г.) и получено писмено информирано съгласие от родителите или настойниците на децата. От тях 25 са отглеждани в семейна среда, а 29 в домове за резидентна грижа. След подробни разяснения за същността на изследването, всички взеха участие в изследването на дъвкателния апарат - 100% response rate. За обективност при провеждане на изследването, според диагнозите си, пациенти са разпределени в 6 групи: с детска церебрална парализа (ДЦП) - 24 деца, с хидроцефалия - 6 деца, с лека умствена изостаналост - 7 деца, със синдром на Даун и др. синдроми – 7 деца, с аутизъм - 5 деца и с генерализирани разстройства на развитието (ГРР) - 5 деца.

Пациентите от всяка от определените групи са изследвани екстра- и интраорално.

Екстраоралният преглед включва оглед на главата за симетрия спрямо сагиталната и трансверзалната равнина, устни рагади, видими белези по лицето и шията, кожни образувания и други патологични промени, които може да имат отношение към функционалната годност на дъвкателния апарат. Интраоралният преглед включва обстоен стоматологичен преглед, установяване на вида на захапката, установяване на състоянието на интраоралната лигавица, брой кариеси, брой obturации и др.

Статистическата обработка на данните е извършена със статистически пакет IBM SPSS v.23.

РЕЗУЛТАТИ

Анализът на данните показва, че при децата, отглеждани в резидентна грижа, относителният дял на пациентите без наличие на кариеси е четирикратно по-висок спрямо този на децата с установени лезии, съответно - 41,5% и 11,3%, докато в условията на семейна среда те са почти равностойни, с лек превес на тези с кариозни лезии (Фигура 1).

MATERIAL AND METHODS

54 patients with NPDs raised in a family environment and family-type centers for complex services and accommodation in the city of Varna and in Russe were examined between April and October 2017 in the city of Varna (the non-profit organization Karin Dom; the Center for comprehensive services for children with disabilities and chronic diseases in Varna, Vinitza; the family-type Center for accommodation – Varna, in the village of Topoli and in Vladislavovo; the Association Equilibrium). The study was conducted with the permission of the Committee for the Ethics of the Scientific Studies (CESS) at Varna Medical University (Minutes №60 of 23rd February 2017) and after having received written informed consents by the parents or guardians of children. 25 of the examined participants were raised in a family environment whereas 29 – in residential-type care centers. After detailed explanations of the nature of the study, all participants took part in the study of the masticatory apparatus – 100% response rate. For objectivity in the study, according to their diagnoses, patients were divided into 6 groups: children with cerebral palsy (CP) – 24, children with hydrocephalus – 6, children with mild intellectual disability (formerly called mental retardation) – 7, children with Down syndrome and other syndromes – 7, children with autism – 5 and children with global developmental delay (GDD) – 5.

Patients from each of the identified groups were examined through extra- and intraoral examination.

The extraoral examination included an examination of the head for symmetry to the sagittal and transverse planes, inflammation at the corners of the mouth, visible scars on the face and neck, skin lesions and other pathological changes that may be related to the functional suitability of the masticatory apparatus. The intraoral examination included a comprehensive dental examination, determination of the type of bite, determination of the condition of the intraoral mucosa, number of caries, number of fillings, etc.

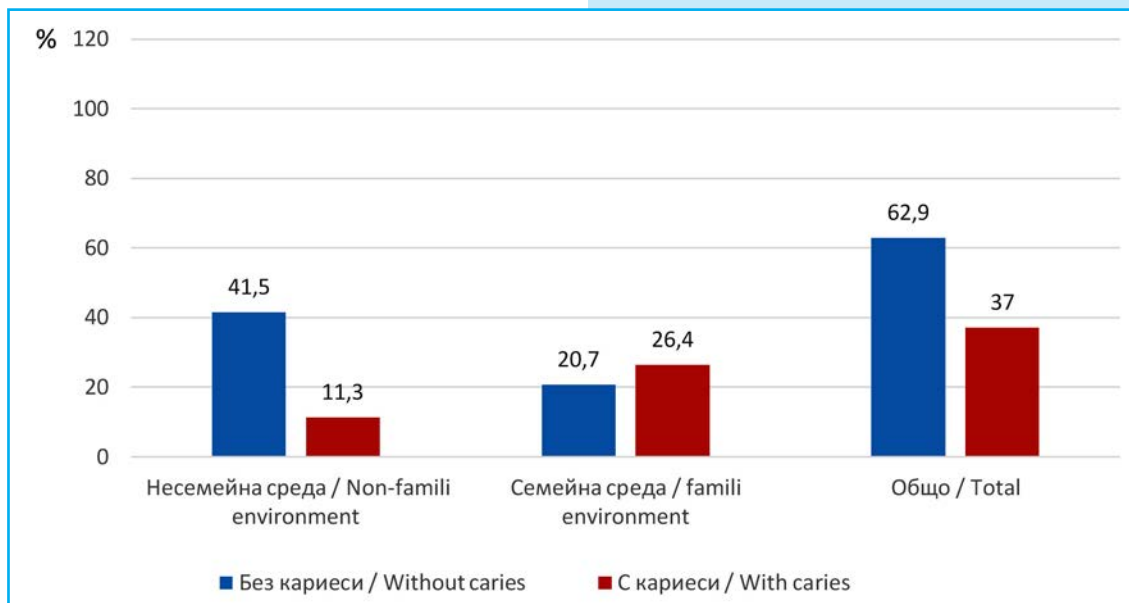
Statistical data processing was performed with IBM SPSS v.23 statistical package.

RESULTS

The analysis of the data suggests that in children raised in the residential-type care centers the percentage of patients without caries is four times higher than that of children with detected lesions, respectively – 41.5% and 11.3%, while in children raised in a family environment they are almost equivalent, with a slight predominance of those with carious lesions (Figure 1).

Фигура 1. Процентно разпределение на децата с НПЗ според наличието на кариеси и според средата на отглеждане

Figure 1. Percentage distribution of children with NPDs according to the presence of caries and the environment of upbringing

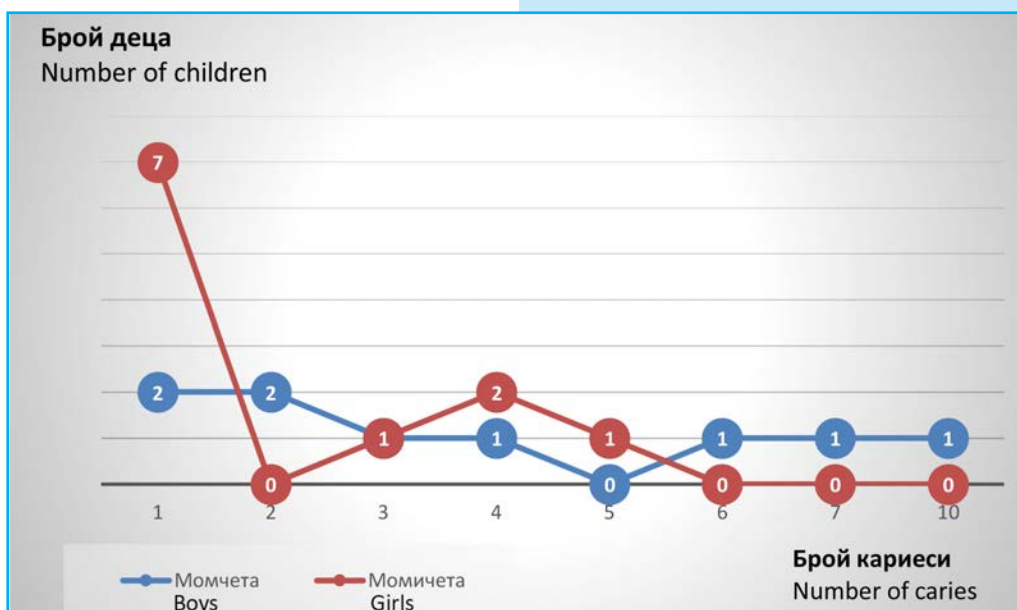


С различен брой кариеси - от един до десет на брой са 37,0% (n=20) от прегледаните деца. От тях 11,3% (n=6) са деца от домове за резидентна грижа и 26,4% (n=14) са деца, отглеждани в семейна среда. Преобладават случаите, при които има само по един кариес (n=9; 16,7%) и те са предимно от женски пол (n=7; 12,9%). Децата, които имат по-голям брой увредени зъби - по 6, 7 или 10 кариеса, са само от мъжки пол (Фигура 2).

With a different number of caries – between one and ten – are 37.0% (n = 20) of the examined children. Of these, children from residential-type care centers are 11.3% (n = 6) and children raised in a family environment are 26.4% (n = 14). The cases in which there is only one caries (n = 9; 16.7%) predominate and they are mostly female (n = 7; 12.9%). Children with a greater number of damaged teeth – 6, 7 or 10 caries are only male (Figure 2).

Фигура 2. Честотно разпределение на децата с НПЗ по пол и според броя кариеси

Figure 2. Prevalence distribution of children with NPDs according to their sex and the number of caries



Анализът на данните за кариес при децата с НПЗ от домовете за резидентна грижа показва, че при преобладаващата част от тях (n=22, 78,6%) не се откриват кариеси. Относителният дял на децата, отглеждани в домове за

The analysis of the data on caries in children with NPDs from residential-type care centers showed that in the majority of them (n = 22, 78.6%) no caries were detected. The percentage of children raised in

резидентна грижа, диференцирани по пол и брой на кариесите, е представен в таблица 1. Съгласно половата принадлежност на тези пациенти се констатира, че по-висок е делът на представителите от женски пол с установени кариозни изменения по зъбите ($n=4$, 14,3%) спрямо тези от мъжки пол ($n=2$, 7,2%).

Таблица 1. Процентно и честотно разпределение на децата от домове за резидентна грижа по пол и според наличие на кариозни дефекти по зъбния емайл

Децата, отглеждани в домове за резидентна грижа Children raised in residential-type care centers	Брой кариеси / Number of caries					Общо изследвани деца Total of studied children
	без кариеси without caries	един кариес one caries	три кариеса three caries	пет кариеса five caries	десет кариеса ten caries	
Момчета / Boys	9 (32.1%)	1 (3.6%)	–	–	1 (3.6%)	11 (39.3%)
Момичета / Girls	13 (46.4%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	–	17 (60.7%)
Общо / Total	22 (78.6%)	3 (10.7%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	28 (100.0%)

При децата с НПЗ, отглеждани в семейна среда, се установи, че 44% нямат кариеси. Този процент е значително по-нисък в сравнение с децата от домовете от резидентен тип без кариеси или 78,6%. Относителният дял на децата, отглеждани в семейна среда, диференцирани по пол и брой на кариесите, е представен в таблица 2. При децата, отглеждани в семейна среда, с кариозни дефекти от женски пол са седем деца ($n=7$, 28,0%). При децата от мъжки пол кариеси на емайла се установяват при идентичен брой деца ($n=7$, 28,0%).

Таблица 2. Честотно и процентно разпределение на децата, отглеждани в семейна среда, по пол и според броя на кариесите

Децата, отглеждани в семейна среда Children raised in a family environment	Брой кариеси / Number of caries						Общо Total
	без кариеси Without caries	един кариес One caries	два кариеса Two caries	три кариеса Three caries	четири кариеса Four caries	шест кариеса Six caries	
Момчета / Boys	8 (32%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	15 (60%)
Момичета / Girls	3 (12%)	5 (20%)	–	–	2 (8%)	–	10 (40%)
Общо / Total	11 (44%)	6 (24%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (12%)	1 (4%)	25 (100%)

На Фигура 3 е представено възрастовото разпределение на децата, съобразно наличието на деструктивни изменения по твърдите зъбни тъкани (ТЗТ), при което се установява, че в периода от 1 до 3-годишна възраст при 7,5% от децата се констатира кариес на ранното детство. Те представляват 1/4 от децата в тази възрастова група. При децата на възраст от 3 до 7 години рязко се повишава относителният дял на децата с кариозни дефекти (24,5%). Децата на възраст от 7 до 10 години, при които се констатира наличие на кариозни дефекти, са трикратно повече от тези със запазена зъбна структура.

residential-type care centers, distributed according to their sex and number of caries, is presented in Table 1. According to the sex of these patients, it is found that the percentage of females with established carious changes in the teeth is higher ($n = 4$, 14.3%) compared to males ($n = 2$, 7.2%).

Table 1. Percentage and prevalence distribution of children from residential-type care centers according to their sex and the presence of dental enamel carious defects

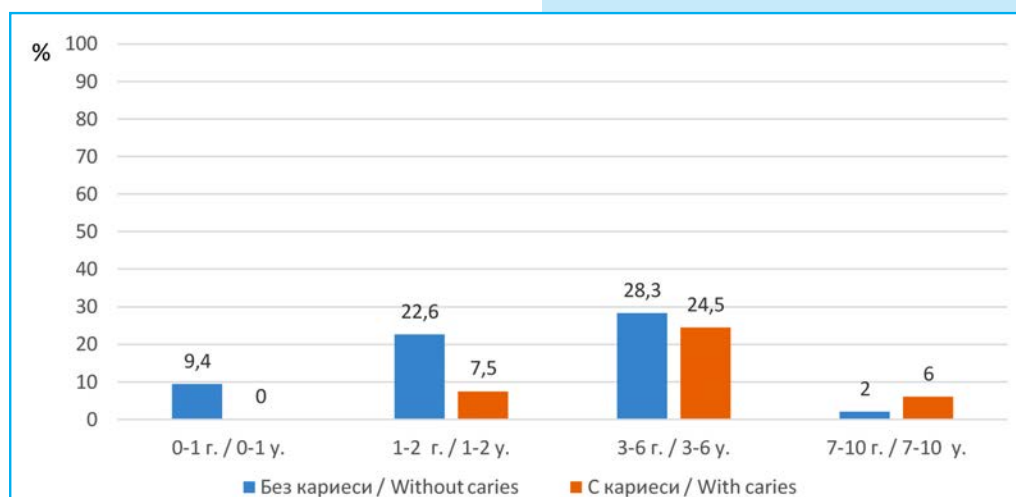
In children with NPDs raised in a family environment, it was found that 44% had no caries. This percentage is significantly lower compared to children from residential-type care centers without caries or 78.6%. The percentage of children raised in a family environment, distributed according to sex and number of caries, is presented in Table 2. Among children raised in a family environment with female carious defects, there were seven children ($n = 7$, 28.0%). In male children, enamel caries were detected in an identical number of children ($n = 7$, 28.0%).

Table 2. Prevalence and percentage distribution of children raised in a family environment according to their sex and the number of caries

Figure 3 shows the age distribution of children according to the presence of destructive changes in hard dental tissues (HDT) which reveals that early childhood caries have been found in 7.5% of children between 1 and 3 years of age, representing 1/4 of the participants in this age group. In children aged 3 to 7 years, the percentage of children with carious defects increases sharply (24.5%). Children aged 7 to 10 years with carious defects are three times higher than those with preserved tooth structure.

Между възрастта на децата и наличието деструктивни зъбни промени на ТЗТ се установява статистически значима корелацията – увеличаването на възрастта на децата се свързва с повишаване на броя на кариесите ($\rho=0,28$, $p=0,042$).

Фигура 3. Процентно разпределение на децата с НПЗ според възрастта и наличието на кариеси



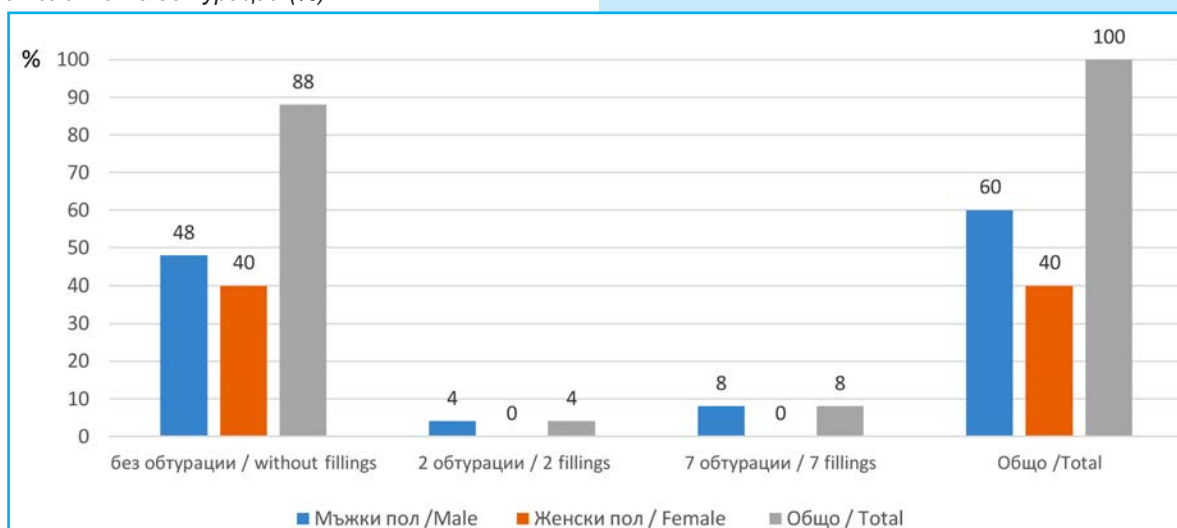
A statistically significant correlation between the age of children and the presence of destructive dental changes of HDT has been established – the number of caries tends to increase with the age of children ($\rho = 0.28$, $p = 0.042$).

Figure 3. Percentage distribution of children with NPDs according to their age and the presence of caries

Статистическият анализ потвърждава и друга статистически значима положителна корелация между броя на кариесите при съответния пациент и вида на ухапката му, за която се знае, че създава предилекционни условия за развитие на заболяване по ТЗТ ($r=0,378$, $p=0,005$).

При проведеното проучване се установяват и следните данни за консервативното възстановяване на зъба (obturatio cavi dentis), имащо за цел заместване на липсващата част от зъбните тъкани и възстановяване на формата и функцията на зъба и елиминиране на болковата чувствителност: с обтурации са 12% от децата, отглеждани в семейна среда. Те всички са от мъжки пол (Фигура 4).

Фигура 4. Относителен дял на децата с НПЗ, отглеждани в семейна среда, по пол и според броя на наличните обтурации (%)



The statistical analysis has confirmed another statistically significant positive correlation between the number of caries of the respective patient and the type of his/her bite, taking into account that the bite creates predilection preconditions for the development of dental hard tissue diseases ($r = 0.378$, $p = 0.005$).

The study also has revealed the following data regarding the conservative tooth restoration (obturatio cavi dentis), designed to replace the missing part of the tooth tissue and restore the shape and function of the tooth as well as eliminate pain sensitivity: 12% of children with fillings have been raised in a family environment. They are all male (Figure 4).

Figure 4. Percentage (%) of children with NPDs raised in a family environment according to their sex and the number of available fillings

Установява се статистически значима отрицателна и очаквана корелация между броя на зъбите, които имат необходимост от лечение и посещенията при зъболекар ($r = -0.627$, $p = 0.0001$). Редовното посещение при лекар по дентална медицина означава и навреме проведена профилактика. В този смисъл, децата, на които е извършвана професионална орална хигиена при редовните дентални прегледи, имат малък или нулев брой obturации и изобщо необходимост от провеждане на лечение.

Консумацията на храна с течна и кашава консистенция предразполага към полепване на повече зъбна плака по емайла на зъбите и по-трудно самопочистване. Съществува статистически значима връзка между броя на obturациите и консистенцията на консумираната храна ($r = 0.408$, $p = 0.002$). Това може да се дължи и на избора и предпочитанието за консумация на по-кашава храна поради притеснения, че ще се повреди вече съществуваща obturация или е свързано с болки от нелекувания зъбен кариес.

При провеждане на проучването са събрани и данни за провежданата от децата лична орална хигиена. Целта на хигиената на устната кухина е премахване на зъбната плака и хранителните остатъци. Основен показател за личната орална хигиена (ЛОХ) е ежедневното неколккратно четкане на зъбите. В хода на проучването се установява, че при преобладаващата част от пациентите зъбите не се почистват нито един път дневно (при 71.2%). Това създава предпоставки за развитие на патологични процеси в устната кухина, като кариеси и усложненията им, възпалителни процеси на пародонта и др. По-малко от 1/3 от обследваните деца спазват ЛОХ (28.8%).

По отношение на честотата на миене на зъбите при децата с НПЗ и тяхната моторно двигателна активност (МДА), резултатите от проучването показват наличието на значима статистическа корелация, $r = 0.529$, $p = 0.0001$. Това означава, че по-добрата МДА на децата с НПЗ определя по-добра възможност за четкане на зъбите и поддържане на по-добра лична орална хигиена.

Установява се статистически значима корелация и между честотата на четкане на зъбите и посещенията при зъболекар- $r = 0.371$, $p = 0.0007$. По-честите посещения при дентален лекар водят до по-силна мотивация за поддържане на ЛОХ и увеличава честотата на четкане на зъбите на изследваните от нас деца.

При провеждането на професионална хигиена на устната кухина се отстраняват неминерализираните и минерализирани отлагания върху зъбите. Посещения при зъболекар са регистрирани при 13.5% от изследваните деца с НПЗ, което означава, че при повечето не е провеждана никога професионална орална хигиена и профилактика. Това утежнява условията за поддържане на функционалната годност на дъвкателния апарат (ДА) и превенцията на други заболявания, свързани с него.

A statistically significant negative and estimated correlation between the number of teeth which require treatment and dental visits has been revealed ($r = -0.627$, $p = 0.0001$). Regular dental visits also mean prophylaxis in a timely manner. In that context, children who have undergone professional oral hygiene during regular dental examinations have a small or zero number of fillings and do not need any treatment in general.

Consumption of food with a liquid and soft consistency tends to cause higher plaque buildup on the tooth enamel and more difficult self-toothbrushing. There is a statistically significant relationship between the number of fillings and the consistency of consumed food ($r = 0.408$, $p = 0.002$). This may also be because of the choice and preference for eating mushier food due to concerns for the damage of an existing obturation or to be associated with pain from untreated dental caries.

The study also collected data on children's personal oral hygiene. The purpose of oral hygiene is to remove plaque and food debris. The main indicator of the personal oral hygiene (POH) is the tooth brushing several times a day. In the course of this study it was found that the majority of patients did not brush their teeth even once a day (71.2%). This creates prerequisites for the development of pathological processes in the oral cavity such as caries and their complications, inflammatory processes of the periodontium and others. Less than 1/3 of the examined children follow POH (28.8%).

With regard to the frequency of tooth brushing among children with NPDs and their motor activity (MA), the results of the study indicate the presence of a notable statistical correlation, $r = 0.529$, $p = 0.0001$. This means that better MA of the children with NPDs determines a better opportunity to brush their teeth and maintain better personal oral hygiene.

A statistically significant correlation between the frequency of tooth brushing and dental visits is revealed, $r = 0.371$, $p = 0.0007$. More frequent dental visits result in a stronger motivation to maintain POH and increase the frequency of tooth brushing in the children we have examined.

When professional hygiene of the oral cavity is carried out, the non-mineralized and mineralized deposits on the teeth are removed. Dental visits have been registered in 13.5% of the examined children with NPDs, which imply that the majority of them have never received professional oral hygiene and prevention. This aggravates the conditions for maintaining the functional suitability of the chewing apparatus of the masticatory apparatus (MsA) and the prevention of other diseases related to it.

ДИСКУСИЯ

Оралните проблеми, които допринасят за затрудненията при хранене, имат висока честота при децата с НПЗ (11,13). Нарушената функция на дъвкателния апарат е предпоставка за инсуфициентно хранене (5), а според Русинова и съавтори, компрометираната дъвкателна функция може да доведе както до недохранване, така и до затлъстяване в детството (12, 6).

Кариозните лезии са един от етиологичните фактори за нарушения на дъвкателните цикли, проявяващи се при децата с остра симптоматика при консумация на студени и сладки храни и напитки. В нашето изследване се установява висок процент на разпространение на кариозните лезии (над 37,0% от всички прегледани деца), като кариесът на емайла е по-разпространен болен процес при момчетата (20,3%), в сравнение с момчетата (16,7%). По-овладян е процесът при децата, отглеждани в домове, предлагащи резидентна грижа, където относителният дял на децата без кариеси е четирикратно по-висок спрямо този на децата с установени кариозни лезии. Това вероятно се дължи на по-строгото спазване на предписанията на специалистите за хранене в точно определено време, с по-ниско кариогенна храна и в определено количество. Децата, отглеждани в семейна среда, са с по-либерален режим по отношение на междинните хранения, които често са плакообразуващи по своя състав (захарни и въглехидратни храни). От друга страна, овладяването на патологията на твърдите зъбни тъкани (ТЗТ), чрез лечение и obtуриране на кариозните дефекти и по този начин осигуряване на безболезнено протичане на дъвкателния процес, се отчита едва при 12% от всички деца и те всичките се отглеждат в семейна среда. Тази тенденция за епидемиологията на заболявания на ТЗТ при деца с НПЗ се потвърждава и от данни на други подобни научни изследвания (9, 10, 14, 15, 17). Условието за поддържане на функционалната годност на дъвкателния апарат (ДА) и превенцията на други заболявания, свързани с него, се утежняват от факта, че повечето от децата с НПЗ (71,2%) не провеждат ЛОХ (не четкат зъбите нито един път дневно), а посещение при дентален лекар не са имали 86,5% от всички прегледани деца. Статистически значима е връзката между честотата на миене на зъбите при децата с НПЗ и МДА, определяща по-добри възможности за четкане на зъбите и поддържане на по-добра лична орална хигиена, както и с посещенията при зъболекар, подпомагащи по-силната мотивация за поддържане на ЛОХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличието на болкова чувствителност в устната кухина, вследствие на възпалителни процеси или механично дразнене, причинени от наличие на кариозни лезии и усложненията им при деца с НПЗ, са важни рискови фактори в първоначалния етап от раздробяване на храната преди поглъщане. Поддържане на функционалната годност на дъвкателния апарат при децата с НПЗ е съществена част от личната и професионалната хигиена на устната кухина. Освен това, евентуално припокриване на

DISCUSSION

The prevalence of oral problems that contribute to eating difficulties is high among children with NPDs (11). Impaired masticatory function is a prerequisite for food insufficiency (5), and according to Rusinova et al., a compromised masticatory function can lead to both malnutrition and childhood obesity (12, 6).

Cariou lesions are one of the etiological factors for disorders of the masticatory cycles, occurring in children with acute symptoms after consuming cold and sweet foods and beverages. Our study reveals a high prevalence of carious lesions (over 37.0% of all examined children), as the enamel caries is a more common disease process in girls (20.3%) than in boys (16.7 %). The process is more tackled in children raised in residential-type care centers, where the percentage of children without caries is four times higher than that in children with detected carious lesions. This probably results from the stricter compliance with the prescriptions of nutritionists at a specified time, with less cariogenic food and in a certain amount. Children raised in a family environment have a more liberal regime regarding the snacks, often leading to plaque-forming in their composition (sugar and carbohydrate foods). On the other hand, tackling of the pathology of hard dental tissues (HDT) by treatment and obturation of carious defects and thus ensuring a painless course of the masticatory process is reported in only 12% of all children and they are all raised in a family environment. This trend in the epidemiology of hard dental tissues diseases in children with NPDs is confirmed by data obtained in other similar scientific studies (9, 10). The conditions for maintaining the functional suitability of the chewing apparatus of the masticatory apparatus (MsA) and the prevention of other diseases related to it are aggravated by the fact that the majority of children with NPDs (71.2%) have not followed POH (they have not brushed their teeth even once a day), and 86.5% of all examined children have not had dental visits. There is a statistically strong relationship between the frequency of teeth brushing in children with NPDs and MA, which determines better opportunities for teeth brushing and maintaining better personal oral hygiene, as well as with dental visits, supporting stronger motivation to maintain the personal oral hygiene – POH.

CONCLUSION

The presence of sensitivity to pain in the oral cavity due to inflammatory processes or mechanical irritation caused by the presence of carious lesions and their complications in children with NPDs are major risk factors in the initial stage of food mechanical digestion before ingestion. In addition, the possible overlap between neurological and oral symptoms should be thoroughly studied, as their detection is very important for the adequate care of children with NPDs. Compliance with certain protocols

неврологични и орални симптоми трябва да се проучва задълбочено, тъй като разпознаването им е много важно за адекватното обгрижване на деца с НПЗ. Спазването на определени протоколи при отглеждане на децата в домовете за резидентни грижи е предпоставка за по-ниска честота на патологичните процеси, касаещи твърдите зъбни тъкани и могат да бъдат препоръчани за съблюдуване и при децата, отглеждани в семейна среда. Не бива да се неглижират дори и малко на брой възникнали кариозни лезии и те следва да бъдат насочени за лечение към дентален специалист, с цел вторична профилактика на по-тежко протичащи усложнения (пулпити, периодонтити), за които е известно, че могат да нарушат и общото състояние на пациентите.

КНИГОПИС / REFERENCES:

1. Stallings VA, Charney FB, Davies JC. Nutrition-related growth failure of children with quadriplegic cerebral palsy. *CEDev Med Child Neurol*.1993;35(2):126-38.
2. Erkin G, Culha C, Ozel S, et al. Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res* 2010; 33:218–224.
3. Takeda Y, Kubota M, Sato H, et al. Carnitine in severely disabled patients: relation to anthropometric, biochemical variables, and nutritional intake. *Brain Dev* 2015; 37: 94–100.
4. Scardina GA, Messina P. Good Oral Health and Diet. *J Biomed Biotechnol*. 2012
5. Ngoenwiwatkul Y, Leela-adisorn N. Effects of dental caries on nutritional status among first-grade primary school children. *Asia Pac J Public Health*. 2009 Apr;21(2):177-83. doi: 10.1177/1010539509331787. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19193670.
6. Павлов, И. П.: Лекции о работе главных пищеварительных желез, Издательство Академии Наук СССР, Серия Классики науки, 1949.
7. Sheetal A, Hiremath V K, Patil AG, Sajjansetty S, Kumar SR. Malnutrition and its Oral Outcome – A Review, *J Clin Diagn Res*. 2013 Jan; 7(1): 178–180.
8. Amanat D, Yassami S. Orofacial manifestations of neurological diseases (dissertation). Shiraz University of Medical Sciences: School of Dentistry; 1997. p. 35-56.
9. Badea M, Muresanu DF. Dental care for patients with neurological disorders. *Roman J Neurol* 2008;1:10-3.
10. Graham J, Hume MW. Preservation and restoration of tooth structure. Mosby; 1998. p. 135-56.
11. Andrew MJ, Parr JR, Sullivan PB. Feeding difficulties in children with cerebral palsy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 97:222–229.
12. Russinova M, Iordanova A. Nutrition in childhood. Contemporary aspects. *MedInfo* 2016; 8 [in Bulgarian]
13. Zohoori FV, Duckworth RM. Impact of nutrition and on oral health. *Monographs in Oral Science*. 2020; 28: 134-147; DOI: 10.1159/000455383
14. Yusuf ZI, Dongarwar D, Yusuf RA et al. The burden of oral health problems in children with mental health disorders in the United States. *Journal of public health*; 2020; DOI: 10.1111/jphd.12438
15. Tulumbaci F, Korkut E, Ozer H. Comparative Evaluation of Oral Health Status in Healthy Children and Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of pediatric infectious diseases*. 2020; 15,1051223-227.
16. Ehlers V, Callaway A, Wantzen S et al. Oral health of children and adolescents with or without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) living in residential care in rural Rhineland-Palatinate, Germany. *BMC Oral health*. 2019; 19,1:258.1
17. Schueler IM, Dziwak M, Schmied K et al. Oral Health in Children and Adolescents with Mental Disability and Psycho-Emotional Disorders from Lower Saxony and Thuringia Gesundheitswesen. 2019; 81, 3: 207-214.

Адрес за кореспонденция:

Десислава Константинова
Катедра „ДМППДМ“
Факултет „Дентална медицина“, МУ-Варна
e-mail: dr.konstantinova@gmail.com

Address for correspondence:

Dessislava Konstantinova
Faculty of Dental Medicine
Varna Medical University
e-mail: dr.konstantinova@gmail.com

ПСИХОЛОГИЧНА ПОМОЩ ПРИ ПАЦИЕНТИ, СТРАДАЩИ ОТ ОНКОЛОГИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Наталия Бучинска-Симеонова

УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

РЕЗЮМЕ

Статията разглежда проучвания в областта на психологичната помощ и психотерапията сред онкоболните, тяхната ефективност и въздействие за успешното преминаване през онкологичната диагноза. Систематичното изучаване на психичната травма при различни пациенти спомага за по-дълбоко вникване в психо-емоционалното състояние и психологичните процеси (страх, объркване, представи, спомени и т.н.) при болни в етап на химиотерапия. Това е един тежък и сериозен етап от живота на човека. Индивидуалното отношение към всеки един пациент спомага за намаляване на ранимостта на личността и за намаляване на стресогенния фактор. Клиничната картина при по-голяма част от пациентите включва: тревожност, безпокойство, чувство за невъзможност за справяне със ситуацията, за планиране на бъдещето, за безизходица от настъпилия проблем. Болестта предизвиква кризистна ситуация както за пациента, така и за цялото семейство. Реакцията на пациента и готовността му за справяне зависи от умението адекватно и съзнателно да оцени тежестта на заболяването и осъзнато да реагира на стресовото събитие. Най-важният етап от успеха на лечението е приемането на болестта като способност за справяне в трудна ситуация, а не като заплаха за невъзможност да се премине и да се преодолее този етап от живота на пациента.

Ключови думи: психологична помощ, психотерапия, онкологични заболявания, психосоциални интервенции, социална и емоционална подкрепа, механизми за справяне, дистрес

ВЪВЕДЕНИЕ

Онкологичната диагноза преобръща и има трайни последици върху живота на засегнатите от нея. Тя има способността да промени ценностната, моралната и социалната система на човека, пострадал от нея. В немалко случаи раково болните разделят живота си на две части – преди и след тяхната диагноза. След разбирането на диагнозата, човек влиза в нова и непозната за него социална система, която често бива съпроводена от изолация и стрес. За онкоболните постепенното или внезапно отдръпване на близки и приятели не е непознат сценарий. Принудени да се сблъскат със своята безпомощност и страх, болен и здрав взаимно се отдръпват. „Болестта сама по себе си е разбираемо стресова, носеща заплахата от смъртта,

PSYCHOLOGICAL HELP IN PATIENTS SUFFERING FROM AN ONCOLOGICAL DISEASE

Natalia Buchinska-Simeonova

University Hospital “St. Ivan Rilski”

ABSTRACT

The article examines studies in the field of psychological care and psychotherapy among cancer patients, their effectiveness and impact on the successful transition through cancer diagnosis. Systematic study of mental trauma in different patients contributes to a deeper understanding of the psycho-emotional state and psychological processes (fear, confusion, ideas, memories, etc.) in patients undergoing chemotherapy. This is a difficult and serious stage of human life. Individual treatment of each patient helps to reduce the vulnerability of the individual and helps to reduce the stress factor. The clinical picture in most patients includes: anxiety, restlessness, a sense of inability to cope with the situation, to plan for the future, for hopelessness of the problem. The disease causes a crisis situation both for the patient and for the whole family. The patient's reaction and readiness to cope depends on the ability to adequately and consciously assess the severity of the disease and consciously respond to the stressful event. The most important stage in the success of treatment is the acceptance of the disease as the ability to cope in a difficult situation, and not as a threat of inability to pass and overcome this stage of the patient's life.

Keywords: psychological help, psychotherapy, oncological diseases, psychosocial interventions, social and emotional support, coping mechanisms, distress.

INTRODUCTION

Cancer diagnosis is reversible and has lasting consequences on the lives of those affected. It has the ability to change the value, moral and social system of the person affected by it. In many cases, cancer patients divide their lives into two parts - before and after their diagnosis. After understanding the diagnosis, a person enters a new and unfamiliar social system, which is often accompanied by isolation and stress. For cancer patients, the gradual or sudden withdrawal of relatives and friends is not an unknown scenario. Forced to face their helplessness and fear, the sick and the healthy withdraw from each other. „The disease itself is understandably stressful, carrying the threat of death, the compulsion

принудата за неприятни, потенциално обезобразяващи лечения и разрыв във всекидневния живот. Загубата на социална подкрепа в такъв момент, може да подсили източниците на стрес, оставяйки внезапно болните сами със своите проблеми“ (1). Според Yalom (2), лекарите често могат да допринесат за тази изолация, особено при пациенти, намиращи се в по-развита фаза на заболяването. Дали от чувство за провал и безпомощност, или поради други причини, лекарят може да заключи, че няма какво повече да направи за своя пациент и постепенно да се отдръпне. За пациента това може да е времето, когато той най-много да се нуждае от неговото присъствие, контакт и възможност да изкаже своите нужди. С по-доброто разбиране на нуждите на онкоболните пациенти, грижите, полагани за тях, трябва да не се ограничават до стандартните и приети медицински такива, а и да включват областите на психосоциалната и психиатричната помощ (3), когато това е нужно.

Що се отнася до социалната изолация, тя може да има ефект не само върху психическото, но и върху здравословното състояние на човека. „По време на дългия период, през който водех групи за хора, страдащи от напреднала форма на рак, многократно бях поразяван от разбирането, че в лицето на смъртта, това което ни плаши не е несъществуването ни или нищото, а съпътстващата я изключителна самота“ (2). Maunsell et al. (4) проследяват връзката между социалната подкрепа и продължителността на живот през първите 7 години при жени, страдащи от рак на гърдата. Резултатите им показват, че получаването на социална подкрепа е асоциирано с по-дълга продължителност на живота. Според изследването на Chou et al. (5), броят на източниците на подкрепа не е от значение. Те предполагат, че социалната и емоционалната подкрепа след ракова диагноза могат да подобрят прогнозата на пациентите, като увеличат начините им за справяне и предоставят възможност за получаване на допълнителна информация, свързана с болестта. Бъдейки част от подкрепящ се взаимно кръг от хора, у пациентите се създава чувството за общност, нужно за успешното справяне с болестта, и възможност за взаимопомощ. Този кръг от хора може да варира от по-формални такива, напр. психотерапевтични групи или групи за взаимопомощ, до по неформални като семейство, приятели, пациенти с подобни заболявания, медицински екип.

Етапи на приемане и справяне с онкологичното заболяване

Видът на психосоциалната помощ, от която пациентите имат нужда, варира през периода на тяхната болест. В началото онкоболните, освен от подкрепа, се нуждаят и от достоверна и надеждна информация за тяхната диагноза и нейните последици. Голяма част от пациентите търсят всякаква информация за болестта, извън лекарския екип, който се грижи за тях. Този процес е напълно разбираем предвид факта, че пациентът попада внезапно в съвършено непозната и плашеща ситуация. Това носи със себе си своите рискове, част от които са съмнителни, в повече от случаите научнонеобоснована информация, свързана с

for unpleasant, potentially disfiguring treatments and a rupture in everyday life. The loss of social support at such a time can exacerbate sources of stress, leaving patients suddenly ill and alone with their problems“ (1). According to Yalom (2), physicians can often contribute to this isolation, especially in patients who are in a more advanced stage of the disease. Whether out of a sense of failure and helplessness, or for other reasons, the doctor may conclude that there is nothing more to do for his patient and gradually withdraw. For the patient, this may be the time when he most needs his presence, contact and opportunity to express his needs. With a better understanding of the needs of cancer patients, the care provided to them should not be limited to standard and accepted medical ones, but should also include areas of psychosocial and psychiatric care (3) where necessary.

As for social isolation, it can have an effect not only on the mentality but also on the health of the person. „During the long period of leading groups for people suffering from advanced cancer, I was repeatedly struck by the realization that in the face of death, what frightens us is not our non-existence or nothingness, but the accompanying extreme loneliness.“ (2). Maunsell, Brisson, & Deschenes (4) tracked the relationship between social support and life expectancy in the first 7 years in women with breast cancer. Their results show that receiving social support is associated with longer life expectancy. According to the study by Chou et al. (5), the number of sources of support is irrelevant. They suggest that social and emotional support after a cancer diagnosis can improve patients' prognosis by increasing their coping and providing the opportunity to obtain additional information related to the disease. Being part of a mutually supportive circle of people creates a sense of community needed to successfully deal with the disease and an opportunity for mutual assistance. This circle of people can vary from more formal ones, e.g. psychotherapeutic groups or self-help groups, to more informal ones such as family, friends, patients with similar diseases, medical team.

Stages of acceptance and dialing with a cancer diagnosis

The type of psychosocial care that patients need varies during the period of their illness. In the beginning, cancer patients, in addition to support, also need reliable and reliable information about their diagnosis and its consequences. Many patients seek any information about the disease outside the medical team that cares for them. This process is completely understandable given the fact that the patient suddenly finds himself in a completely unfamiliar and frightening situation. This carries with it its risks, some of which are dubious, in most cases unsubstantiated information related to

хранителния режим на пациентите и скъпи алтернативни методи на лечение. Подобна информация и действия, свързани със самолечение на пациента, е добре да бъдат предварително съгласувани с лекарско лице, за да се избегнат нежелани ефекти в процеса на лечение.

Възприемането на болестта и първоначалното отношение към нея могат да се окажат решаващи за крайния изход. Резултати от изследване на Fauzy et al. (6) показват, че пациенти с високи нива на дистрес и ниски нива на способност за справяне, имат нужда от интервенции, насочени към увеличаването на техните ресурси и механизми, свързани с по-ефективно справяне с последствията от болестта. Пациенти с високи нива на дистрес и способност за справяне имат нужда от интервенции, засилващи значимостта от мобилизация. От друга страна, тези, които омаловажават заплахата на рака за тяхното здраве, изглежда са в най-голяма опасност. Пациенти, на които им липсва нужната мобилизация и стимул, могат да се окажат неподготвени, за да се справят с многото психически и физически усложнения, свързани с раковата диагноза и лечението. Авторите съветват, че интервенциите с тази група от хора трябва да бъдат насочени към подпомагане да осъзнаят и възприемат реалността на усложненията от болестта. Според изследването, психиатрични интервенции, които подобряват механизмите за справяне и намаляват афективния стрес, имат благоприятни ефекти върху продължителността на живота на пациентите.

Въздействие на различни интервенции в сферата на психотерапията върху раково болните

Нека да разгледаме въздействията на различни интервенции в сферата на психотерапията върху раково болните. Трябва да имаме предвид, че повечето от изследванията в тази област са извършени в рамките на груповата краткосрочна терапия. Това ограничение е свързано до голяма степен с цел улеснение на организаторите и участниците в изследванията. Въпреки това, Spiegel et al. (7) изтъкват, че докато някои проучвания показват ползи от индивидуалната психотерапия на онкоболни клиенти, то груповата терапия предлага три уникални предимства:

1. **Социална подкрепа** – често отбелязвана полза на посещаването на групи за подкрепа е, че участниците имат възможността да се свързват по специален начин, който се противопоставя на социалната изолация, която те често изпитват след ракова диагноза. Пациентите, страдащи от рак, търсят комуникация с други пациенти, които са преодолели своята болест или са се научили как да живеят пълноценно с нея.
2. **Взаимна подкрепа** – възможността участниците в групата да си помагат взаимно им придава самочувствие и усещане за себестойност. Трагедията на болестта може да се превърне в актив, който предразполага един човек да предостави конкретна помощ на друг.
3. **Рентабилност** – груповата терапия е по-изгодна от гледна точка на това, че предоставя лимитирани професионални ресурси на много повече хора, включително популации, които обикновено нямат възмож-

ности diets and expensive alternative treatments. Such information and actions related to self-treatment of the patient should be agreed in advance with a physician to avoid side effects during treatment.

Perception of the disease and the initial attitude towards it can be decisive for the final outcome. Results of the study by Fauzy et al. (6) show that patients with high levels of distress and low levels of coping need interventions aimed at increasing their resources and mechanisms to deal more effectively with the consequences of the disease. Patients with high levels of distress and coping strategy need interventions that enhance the importance of mobilization. On the other hand, those who downplay the threat of cancer to their health seem to be at greatest risk. Patients who lack the necessary mobilization and stimulus may find themselves unprepared to cope with many mental and physical complications associated with cancer diagnosis and treatment. The authors advise that interventions with this group of people should be aimed at helping to realize and perceive the reality of the complications of the disease. According to the study, psychiatric interventions that improve coping mechanisms and reduce affective stress have beneficial effects on patients' life expectancy.

Impact of various interventions in the field of psychotherapy on cancer patients

Let us take a look the effects of various interventions in the field of psychotherapy on cancer patients. It should be borne in mind that most of the research in this area has been conducted as part of group short-term therapy. This limitation is largely related to the convenience of the organizers and participants in the research. However, Spiegel et al. (7) point out that while some studies have shown the benefits of individual psychotherapy for cancer patients, group therapy offers three unique benefits:

1. **Social support** – A commonly noted benefit of attending support groups is that participants have the opportunity to connect in a special way that opposes the social isolation they often experience after being diagnosed with cancer. Cancer patients seek communication with other patients who have overcome their disease or learned how to live it fully.
2. **Mutual support** – the opportunity for the participants in the group to help each other gives them self-confidence and a sense of self-worth. The tragedy of the disease can become an asset that predisposes one person to provide specific help to another.
3. **Profitability** – group therapy is more advantageous in that it provides limited occupational resources to many more people, including populations that do not usually have the opportunity to benefit from such services.

ността да се възползват от такива услуги.

Други механизми, които Spiegel & Glafkides (8) подчертават от своя опит с групови терапии, са: себепомощ чрез моделирането на ефективни стратегии за справяне, открити дискусии за смъртта, преработване на семейни проблеми, подобряване на комуникацията с медицинския екип и фокусирането върху воденето на пълноценен живот в лицето на заплахата от смъртта.

Активното преработване и изразяване на емоции също спомага за здравословното и психическото състояние на пациентите (9). Авторите на проучването, проведено с жени, диагностицирани с рак на гърдата, заключават, че пациенти, които използват емоционалната експресия като начин за справяне са асоциирани с по-ниски нива на дистрес, по-висока жизнеспособност, по-добър възглед за здравословното им състояние и по-нисък брой на лекарски посещения, свързани с тяхната диагноза. Емоционалното разкриване от страна на пациентите и откритото дискутиране на болестта са посочени и като съществени предиктори за посттравматично израстване (10).

Съгласно Yalom (2), фокусът върху смисъла на живота и алтруизма са компоненти от особено значение за груповите терапии, провеждани с пациенти с животозастрашаващи болести. Онкоболни пациенти, които намират значение и смисъл в техния живот, се чувстват по-удовлетворени и демонстрират по-добро качество на живот, въпреки умората, болките и стреса, който изпитват (11,12).

Голяма част от проучванията в тази сфера се опитват да намерят потенциалната връзка между оказването на психологична помощ и евентуалното удължаване на продължителността на живота, вследствие от нея (13, 14, 15, 16). Метаанализ (17) на изследванията в областта заключава, че за момента няма достатъчни данни, показващи пряка връзка между психологичните интервенции и продължителността на живота на пациентите. Наистина, макар такава директна връзка да е трудно да бъде открита, то не можем да отречем ползотворните ефекти от психосоциалната помощ, описани дотук.

От гледна точка на пациентите с терминални заболявания (7), най-важните области на лекарско внимание се изразяват в получаването на адекватна грижа за болки и симптоми, избягване на ненужното удължаване на живота, постигането на духовен мир, освобождаването от стрес и бreme, и засилването на връзките с близките и любими хора.

В метаанализ, разглеждащ 33 проучвания върху ефектите от психосоциалната интервенция при раково болни хора (18), авторите обобщават, че подобни интервенции имат положително въздействие върху приспособяването и адаптацията на пациентите към болестта. Макар да не е открита специфична интервенция, която да е значително по-ефективна спрямо останалите, то методологията на различните изследвания разкрива многобройни измерения на психосоциалната помощ, които не могат да бъдат обхванати от един единствен метод.

Other mechanisms that Spiegel & Glafkides (8) emphasize from their experience with group therapies are: self-help by modeling effective coping strategies, open discussions about death, reworking family problems, improving communication with the medical team, and focusing on managing a full life in the face of the threat of death.

Active processing and expression of emotions also contributes to the health and mental state of patients (9). The study, conducted with women diagnosed with breast cancer, concluded that patients who used emotional expression as a way to cope were associated with lower levels of distress, higher vitality, a better outlook on their health, and lower number of doctor's visits related to their diagnosis. Patient emotional disclosure and open discussion of the disease have also been identified as significant predictors of post-traumatic growth (10).

According to Yalom (2), the focus on the meaning of life and altruism are components of particular importance for group therapies conducted with patients with life-threatening diseases. Cancer patients who find meaning and significance in their lives feel more satisfied and demonstrate a better quality of life, despite the fatigue, pain and stress they experience (11,12).

Much of the research in this area is trying to find the potential link between the provision of psychological help and the possible prolongation of life expectancy as a result (13, 14, 15, 16). A meta-analysis (17) of research in the field concludes that there are currently insufficient data showing a direct link between psychological interventions and patients' life expectancy. Indeed, although such a direct link is difficult to detect, we cannot deny the beneficial effects of psychosocial assistance described so far.

From the perspective of patients with terminal illness (7), the most important areas of medical attention are receiving adequate care for pain and symptoms, avoiding unnecessary prolongation of life, achieving spiritual peace, relieving stress and burden, and strengthening ties with loved ones.

In a meta-analysis of 33 studies on the effects of psychosocial intervention in cancer patients (18), the authors concluded that such interventions have a positive effect on patients' adaptation and adaptation to the disease. Although no specific intervention has been found that is significantly more effective than the others, the methodology of the various studies reveals numerous dimensions of psychosocial assistance that cannot be covered by a single method.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всичко, което се случва с пациентите и техните семейства при откриването на онкологично заболяване, събужда защитните механизми, които ги извеждат извън зоната на комфорт. Когато болестта влезе в живота на човека, той често иска да остане сам с нея. Преживяването на новината за заболяването е процес, който се удължава във времето. Този път трябва да бъде изминат, за да настъпи психологическа адаптация и човек да се научи да живее, и да се справя със заболяването си. Също така е важно да се подкрепи желанието на пациента за самостоятелност и независимост, дори когато е слаб и възможностите са му ограничени. Човешката психика е гъвкава, приспособима и дори при най-трудните обстоятелства може да се види смисъл в случващото се.

КНИГОПИС / REFERENCES:

1. Spiegel, D., & Classen, C. Group therapy for cancer patients: A research-based handbook of psychosocial care. Basic Books (AZ), 2000.
2. Yalom, I. D. The theory and practice of group psychotherapy. Basic Books (AZ), 1995 .
3. Breitbart, W., Gibson, C., Poppito, S. R., & Berg, A. Psychotherapeutic interventions at the end of life: a focus on meaning and spirituality. The Canadian Journal of Psychiatry, 2004, 49(6), 366-372.
4. Maunsell, E., Brisson, J., & Deschênes, L. Social support and survival among women with breast cancer. Cancer, 1995, 76(4), 631-637.
5. Chou, A. F., Stewart, S. L., Wild, R. C., & Bloom, J. R. Social support and survival in young women with breast carcinoma. Psycho-Oncology, 2012, 21(2), 125-133.
6. Fawzy, F. I. et al. Malignant melanoma: effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. Archives of General Psychiatry, 1993, 50(9), 681-689.
7. Spiegel, D. et al. Group psychotherapy for recently diagnosed breast cancer patients: a multicenter feasibility study. Psycho-Oncology, 1999, 8(6), 482-493.
8. Spiegel, D., & Glafkides, M. C. Effects of group confrontation with death and dying. International Journal of Group Psychotherapy, 1982, 33(4), 433-447.
9. Stanton, A. L. et al., Emotionally expressive coping predicts psychological and physical adjustment to breast cancer. Journal of consulting and clinical psychology, 2000, 68(5), 875.
10. Ramos, C., Leal, I., & Tedeschi, R. G. Protocol for the psychotherapeutic group intervention for facilitating posttraumatic growth in nonmetastatic breast cancer patients. BMC women's health, 2016, 16(1), 22.

Адрес за кореспонденция:

Наталия Бучинска-Симеонова
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София
e-mail: natalia_buchinska@abv.bg

CONCLUSION

Everything that happens to the patient and his family when cancer is detected awakens the defense mechanisms that take them out of the comfort zone. When a disease enters a person's life, he often wants to be alone with it. Experiencing the news of the disease is a process that prolongs over time. This path must be passed in order for psychological adaptation to take place and for a person to learn to live and cope with his illness. It is also important to support the patient's desire for autonomy and independence, even when he is weak and limited. The human psyche is flexible, adaptable, and even in the most difficult circumstances, meaning can be seen in what is happening.

11. Brady, M. J., Peterman, A. H., Fitchett, G., Mo, M., & Cella, D. A case for including spirituality in quality of life measurement in oncology. Psycho oncology, 1999, 8(5), 417-428.
12. Breitbart, W. et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning-centered psychotherapy for patients with advanced cancer. Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(12), 1304-1309.
13. Spiegel, D., Kraemer, H., Bloom, J., & Gottheil, E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. The Lancet, 1989, 334(8668), 888-891.
14. Edelman, S., Lemon, J., Bell, D. R., & Kidman, A. D. Effects of group CBT on the survival time of patients with metastatic breast cancer. Psycho-Oncology, 1999, 8(6), 474-481.
15. Fawzy, F. I., & Fawzy, N. W. Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. Archives of General Psychiatry, 2003, 60(1), 100-103.
16. Kuchler, T. et al. Impact of psychotherapeutic support for patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery: 10-year survival results of a randomized trial. Journal of Clinical Oncology, 2007, 25(19), 2702-2708.
17. Edelman, S., Craig, A., & Kidman, A. D. Can psychotherapy increase the survival time of cancer patients?. Journal of psychosomatic research, 2000, 49(2), 149-156.
18. Iacovino, V., & Reesor, K. Literature on interventions to address cancer patients' psychosocial needs: What does it tell us?. Journal of Psychosocial Oncology, 1997, 15(2), 47-71.

Address for correspondence:

Natalia Buchinska-Simeonova
University Hospital „St. Ivan Rilski“, Sofia
e-mail: natalia_buchinska@abv.bg

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 A4). Материалите от българските автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

ПОДГОТОВКА НА РЪКОПИСА

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

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

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

Резюме: За научни статии се подготвя резюме със следната структура и подзаглавия: Обосновка, Цел, Методи, Резултати и Заключение. При материали без структура (например, методологични материали) се допуска 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.

