

Том 15, кн.3

ISSN 1313-860X

Vol. 15, №3

БЪЛГАРСКО  
СПИСАНИЕ  
ЗА ОБЩЕСТВЕНО  
ЗДРАВЕ

2023

BULGARIAN  
JOURNAL  
OF PUBLIC  
HEALTH



Издание на  
Националния център по  
обществено здраве и анализи



Published by  
the National Center of  
Public Health and Analyses

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

**ЦЕЛ И ОБХВАТ**

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

„Българско списание за обществено здраве“ е включено в научните бази данни: Web of Science (CABI), EBSCO, ICI World of Journals.

**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

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

**РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ**

Проф. 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. Красимира Дикова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)  
Доц. Михаела Иванова, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Ива Христова, дм (НЦЗПБ)  
Проф. Илко Гетов, дф (МУ, София)  
Проф. д-р Силвия Александрова-Янкуловска, дмн (МУ, Плевен)  
Проф. д-р Васка Станчева-Попкостадинова, дм (ЮЗУ, Благоевград)  
Проф. Игнат Игнатов, дф (НИЦМБ)  
Проф. Антония Димова, дм – (МУ, Варна)  
Доц. Евгени Григоров, дм (МУ, Варна)  
Доц. д-р Димитър Шопов, дм – (МУ, Пловдив)  
Доц. Александър Иванов Вълков, ди (УНСС)  
Доц. д-р Жана Джунова, дм (НЦРРЗ)

**МЕЖДУНАРОДНА РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

Проф. Йованка Караджинска-Бислимовска (Северна Македония)  
Проф. д-р Уилфрид Кармаус (САЩ)  
Проф. Ник Гулдемонд, дм (Нидерландия)  
Проф. д-р Мартин Макки (Обединено Кралство)  
Проф. Арнстейн Миклетун (Норвегия)  
Проф. Силвана Галдеризи (Италия)  
Доц. Анелия Хорват (САЩ)  
Д-р Жоао Бреда (Португалия)  
Агнета Ингве, дм (Швеция)

**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](mailto: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](http://www.ncpha.government.bg)).

Bulgarian Journal of Public Health is listed in: Web of Science (CABI), EBSCO, ICI World of Journals.

**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**

Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Tsveta Georgieva, PhD (NCPHA)  
Prof. Mishel Izrael, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Rossitsa Georgieva, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Veska Kamburova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Teodor Panev, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Krasimira Dikova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Natasha Danova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Mihaela Ivanova, PhD (NCPHA)  
Prof. Iva Hristova, MD, DSc (NCIPD)  
Prof. Ilko Getov, PhD (MU, Sofia)  
Prof. Silva Alexandrova-Jankulovska, MD, Dsc (MU, Pleven)  
Prof. Vaska Stancheva-Popkostadinova, MD, PhD (SWU, Blagoevgrad)  
Prof. Ignat Ignatov, PhD in Physics (SRCEM)  
Prof. Antonia Dimova, PhD (MU, Varna)  
Assoc.Prof. Evgeni Grigоров, PhD (MU, Varna)  
Assoc. Prof. Dimitar Shopov, MD, PhD (MU, Plovdiv)  
Assoc. Prof. Aleksandar Valkov, PhD (UNWE)  
Assoc. Prof. Jana Djunova, MD, PhD (NCRPP)

**INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD**

Prof. Jovanka Karadzinska-Bislimovska (North Macedonia)  
Prof. Wilfried Karmaus, MD, MPH (USA)  
Prof. Nick Guldemond, PhD (Netherlands)  
Prof. Dr. Martin McKee (United Kingdom)  
Prof. Arnstein Mycletun, PhD (Norway)  
Prof. Silvana Galderizi (Italy)  
Assos. Prof. Anelia Horvath (USA)  
Dr. Joao Breda (Portugal)  
Agneta Yngve, PhD (Sweden)

**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](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

ISSN 1313-860X

**ЗДРАВЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО**

НАСТОЯЩЕ И БЪДЕЩЕ НА ТАРГЕТНИТЕ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЯТА **5**

*С. Ценов, М. Радева-Илиева, Е. Григоров*

СТОЛИЧНО ОБЩИНСКО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ - ОСЕМГОДИШЕН ОПИТ В СКРИНИНГА **16**

*Н. Джафер*

**ЗДРАВЕН МЕНИДЖМЪНТ И ИКОНОМИКА**

УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА ОРГАНИЗАЦИЯТА И УПРАВЛЕНИЕТО НА ФИНАНСИРАНЕТО КАТО ФАКТОР ЗА ЗДРАВНАТА СИГУРНОСТ **23**

*Е. Касова*

**ОКОЛНА СРЕДА И ЗДРАВЕ**

ПРОУЧВАНЕ НАЛИЧИЕТО НА ЦИАНОТОКСИНИ, НУТРИЕНТИ И СЪСТАВ НА ФИТОПЛАНКТОННИ СЪОБЩЕСТВА В ЯЗОВИР „СТУДЕНА“ - 2017-2022 **33**

*В. Павлова, М. Митрева, В. Георгиева, К. Василева, С. Арсова, М. Рачинска, А. Лазарова, Цв. Георгиева*

ОПРЕДЕЛЯНЕ АЛЕЛНАТА ЧЕСТОТА И РАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО НА ОТДЕЛНИТЕ ХАПЛОТИПОВЕ СРЕД БЪЛГАРСКА ПРОФЕСИОНАЛНО ЕКСПОНИРАНА НА ОЛОВО ПОПУЛАЦИЯ НА БАЗАТА НА ALAD ГЕНЕН ПОЛИМОРФИЗЪМ (RS1800435C/G) И ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ПРОГНОЗЕН БИОМАРКЕР ЗА ПРЕВЕНЦИЯ НА ОЛОВНА ИНТОКСИКАЦИЯ **50**

*Х. Димбарев, Цв. Георгиева, Д. Димбарева*

**POPULATION HEALTH**

PRESENT AND FUTURE OF TARGETED THERAPIES IN ONCOLOGY

*S. Tsenov, M. Radeva-Ilieva, E. Grigorov*

METROPOLITAN MUNICIPAL HEALTHCARE – EIGHT YEARS OF SCREENING EXPERIENCE

*N. Dzhafer*

**HEALTH MANAGEMENT AND ECONOMICS**

IMPROVING THE ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF FUNDING AS A FACTOR FOR HEALTH SECURITY

*E. Kasova*

**ENVIRONMENT AND HEALTH**

STUDY OF THE PRESENCE OF CYANOTOXINS, NUTRIENTS AND COMPOSITION OF PHYTOPLANKTON COMMUNITIES IN THE STUDENA RESERVOIR IN THE PERIOD 2017-2022

*V. Pavlova, M. Mitreva, V. Georgieva, K. Vasileva, S. Arsova, M. Rachinska, A. Lazarova, Tz. Georgieva*

DETERMINATION OF ALLELE FREQUENCY AND DISTRIBUTION OF SEPARATE HAPLOTYPES AMONG BULGARIAN POPULATION OCCUPATIONALLY EXPOSED TO LEAD BASED ON ALAD GENE POLYMORPHISM (RS1800435C/G) AND POSSIBILITY OF USING IT AS A PREDICTIVE BIOMARKER FOR THE PREVENTION OF LEAD INTOXICATION

*H. Dimbarev, Tz. Georgieva, D. Dimbareva*

## ТРУДОВА МЕДИЦИНА

МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНИ УВРЕЖДАНИЯ  
ПРИ МЕДИЦИНСКИ СЕСТРИ В  
ХИРУРГИЧНИ ОТДЕЛЕНИЯ В БОЛНИЦИ

56

*В. Станчев, К. Вангелова*

## ДИСКУСИЯ

ЛЕКАРЯТ КАТО ПРОСВЕТИТЕЛ В  
ЦЕНТРАЛНА И ЗАПАДНА ЕВРОПА ПРЕЗ  
XV-XVII ВЕК

64

*Д. Рангелова, Е. Доросиев, Б. Младенов,  
Св. Славков*

## УКАЗАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

71

## OCCUPATIONAL HEALTH

MUSCULOSKELETAL DISORDERS  
IN NURSES IN SURGERY WARDS IN  
HOSPITALS

*V. Stanchev, K. Vangelova*

## DISCUSSION

THE PHYSICIAN AS AN ENLIGHTENER  
IN CENTRAL AND WESTERN EUROPE IN  
THE XV-XVII CENTURIES

*D. Rangelova, E. Dorosiev, B. Mladenov,  
S. Slavkov*

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## НАСТОЯЩЕ И БЪДЕЩЕ НА ТАРГЕТНИТЕ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЯТА

Светослав Ценов<sup>1</sup>, Мая Радева-Илиева<sup>2</sup>,  
Евгени Григоров<sup>2</sup>

1 Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас  
2 Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

### РЕЗЮМЕ

Персонализираната медицина постави началото на нова ера в лечението на рака. В областта на онкологията таргетните (прицелните) терапии се превърнаха в крайъгълен камък на персонализираната медицина, давайки надежда и подобрявайки резултатите на пациентите, борещи се с рак.

Настоящата статия разглежда трансформацията потенциал на прицелните терапии в онкологията, като се изследват механизмите на действие, предизвикателствата и вълнуващите перспективи пред тях. Чрез интегрирането на геномно профилиране, тестване на биомаркери и съвременни технологии онкологите могат да адаптират лечението към уникалния туморен профил на всеки пациент, оптимизирайки шансовете за терапевтичен успех. Началото на персонализираната медицина в онкологията бележи промяна на парадигмата, при която ракът вече не се определя единствено от местоположението му, а от основната му генетична структура, което проправя пътя към по-ефективни и по-малко токсични терапии.

**Ключови думи:** бъдеще, таргетни терапии, онкология

### ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия лечението на рака претърпя забележителна промяна, като бе постигнат значителен напредък в разбирането на молекулярните и генетичните основи на различните видове рак. Таргетните терапии, революционен подход в онкологията, се превърнаха в лъч на надежда както за пациентите, така и за лекарите. Тези терапии целят да атакуват раковите клетки с несравнима прецизност, като щадят здравите тъкани и свеждат до минимум страничните ефекти.

#### Разкриване на геномния пейзаж на рака

Ракът е сложно и многостранно заболяване, с което човечеството се бори от векове. През последните десетилетия обаче бяха постигнати значителни успехи в разбирането на основните генетични и молекулярни промени, които стимулират иницирането и прогресията на рака. Появата на геномните технологии и усъвършенстваната биоинформатика позволиха на изследователите да надникнат в

## PRESENT AND FUTURE OF TARGETED THERAPIES IN ONCOLOGY

Svetoslav Tsenov<sup>1</sup>, Maya Radeva-Ilieva<sup>2</sup>,  
Evgeni Grigorov<sup>2</sup>

1 University „Prof. Dr. Asen Zlatarov“ - Burgas  
2 Medical University „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“ - Varna

### ABSTRACT

Precision medicine, a revolutionary approach to healthcare, has ushered in a new era in cancer treatment. In the field of oncology, targeted therapies have emerged as a cornerstone of precision medicine, offering hope and improved outcomes for patients battling cancer.

This article delves into the transformative potential of targeted therapies in oncology, exploring their mechanisms of action, challenges, and the exciting prospects that lie ahead. Through the integration of genomic profiling, biomarker testing, and advanced technologies, oncologists can tailor treatments to each patient's unique tumor profile, optimizing the chances of therapeutic success. The dawn of precision medicine in oncology marks a paradigm shift, where cancer is no longer defined solely by its location but by its underlying genetic makeup, paving the way for more effective and less toxic therapies.

**Key words:** future, targeted therapies, oncology

### INTRODUCTION

In recent decades, the landscape of cancer treatment has witnessed a remarkable transformation, with significant advancements in understanding the molecular and genetic underpinnings of various cancers. Targeted therapies, a revolutionary approach in oncology, have emerged as a beacon of hope for patients and clinicians alike. These therapies aim to attack cancer cells with unparalleled precision, sparing healthy tissues and minimizing side effects.

#### Unveiling the Genomic Landscape of Cancer

Cancer, a complex and multifaceted disease, has plagued humanity for centuries. However, in recent decades, significant strides have been made in understanding the underlying genetic and molecular alterations that drive cancer initiation and progression. The advent of genomic technologies and advanced bioinformatics has allowed researchers to peer into the intricate genomic landscape

сложния геномен пейзаж на рака, разкривайки скритите генетични подписи, които определят всяко злокачествено заболяване.

Човешкият геном се състои от сложна последователност от ДНК, която регулира функционирането на всяка клетка в тялото. В това огромно море от генетична информация могат да възникнат мутации, които да нарушат прецизната организация на клетъчните процеси и да доведат до развитието на рак. Учените вече са идентифицирали множество водещи гени, които в мутирало състояние стимулират растежа и оцеляването на раковите клетки. Някои добре познати примери включват TP53, KRAS, EGFR и BRAF (1,2).

Секвенирането от следващо поколение (NGS) доведе до революция в персонализираното лечение и изследванията на рака. Благодарение на технологиите NGS изследователите могат бързо и сравнително евтино да секвенират избрани части от генома или целия геном. Идентифицирането на соматични мутации, структурни аномалии и генни сраствания, които са отговорни за развитието на рака, превърна секвенирането на цели геноми (WGS) и секвенирането на цели екзоми (WES) в полезни инструменти (3,4,5).

Въоръжени с богатство от геномни данни, изследователите и онкологите вече могат да адаптират стратегиите за лечение към специфичните генетични аберации, които са причина за развитието на рак при даден човек. Персонализираната онкология се фокусира върху съчетаването на целеви терапии с геномния профил на тумора на всеки пациент. Като се насочва към уникалните за всеки рак молекулярни уязвимости, прецизната онкология предлага потенциал за по-добри резултати от лечението и намаляване на страничните ефекти в сравнение с традиционните универсални терапии.

Освен че дава насока за лечението, геномният анализ разкрива прогнозни биомаркери, които помагат да се определи отговорът на пациента към определени терапии. Например наличието на определени мутации или генни амплификации може да покаже, че пациентът реагира на определени лекарства. Биомаркери като HER2 при рака на гърдата, ALK при рака на белия дроб и BRAF при меланомата се превърнаха в решаващи фактори за насочване на избора на лечение и оптимизиране на резултатите за пациентите (6,7,8).

Въпреки че геномният пейзаж на рака разкри нови възможности, предизвикателствата продължават. Едно от основните предизвикателства е самата сложност и хетерогенност на раковите геноми. Всеки тумор може да съдържа уникална комбинация от генетични промени, което налага цялостен и сложен анализ за идентифициране на съответните цели. Освен това, тъй като рактът еволюира и развива резистентност, динамичното наблюдение на геномните промени става изключително важно за адаптиране на лечението.

Тъй като обемът от геномни данни продължава да нараства, интегрирането и интерпретирането на тази информация става все по-сложно. Усъвършенстваните инструменти за биоинформатика и алгоритмите за изкуствен интелект (ИИ) играят жизненоважна роля в дешифрирането на тези огромни масиви от данни и извли-

of cancer, revealing the hidden genetic signatures that define each malignancy.

The human genome, a blueprint of life, contains an intricate sequence of DNA that regulates the functioning of every cell in the body. Within this vast sea of genetic information, mutations can arise, disrupting the precise orchestration of cellular processes and leading to the development of cancer. Scientists have now identified numerous driver genes that, when mutated, fuel the growth and survival of cancer cells. Some well-known examples include TP53, KRAS, EGFR, and BRAF (1,2).

Next-generation sequencing (NGS) has revolutionized personalized treatment and cancer research. Researchers can quickly and cheaply sequence select parts of the genome or the complete genome thanks to NGS technologies. The identification of somatic mutations, structural abnormalities, and gene fusions that are responsible for the development of cancer has made whole-genome sequencing (WGS) and whole-exome sequencing (WES) useful tools (3,4,5).

Armed with a wealth of genomic data, researchers and oncologists can now tailor treatment strategies to target the specific genetic aberrations driving an individual's cancer. Precision oncology focuses on matching targeted therapies to the genomic profile of each patient's tumor. By targeting the molecular vulnerabilities unique to each cancer, precision oncology offers the potential for improved treatment outcomes and reduced side effects compared to traditional, one-size-fits-all therapies.

In addition to guiding treatment decisions, genomic analysis has uncovered predictive biomarkers that help determine a patient's response to particular therapies. For instance, the presence of certain mutations or gene amplifications may indicate responsiveness to specific targeted drugs. Biomarkers such as HER2 in breast cancer, ALK in lung cancer, and BRAF in melanoma have become crucial factors in guiding treatment selection and optimizing patient outcomes (6,7,8).

While the genomic landscape of cancer has unveiled a new frontier of possibilities, challenges persist. One of the primary challenges is the sheer complexity and heterogeneity of cancer genomes. Each tumor may harbor a unique combination of genetic alterations, necessitating comprehensive and sophisticated analysis to identify relevant targets. Moreover, as cancer evolves and develops resistance, dynamic monitoring of genomic changes becomes crucial to adapt treatments accordingly.

As the volume of genomic data continues to grow, integrating and interpreting this information becomes increasingly complex. Advanced bioinformatics tools and artificial intelligence (AI) algorithms play a vital role in deciphering these vast datasets and extracting clinically actionable insights. Alongside these advancements, safeguarding patient privacy and data security is of paramount importance to maintain patient trust and encourage data sharing.

чането на клинично приложими прозрения. Наред с тези постижения опазването на неприкосновеността на личния живот на пациентите и сигурността на данните е от първостепенно значение за поддържане на доверието на пациентите и насърчаване на обмена на данни.

### Еволюция на таргетните терапии

Лечението на рака претърпя забележителна трансформация през годините, преминавайки от широкоспектърни подходи към по-прецизна и персонализирана парадигма. Таргетните терапии се превърнаха в ключова сила в тази еволюция. За разлика от традиционните лечения, които често въздействат както върху здравите, така и върху раковите клетки, прицелните терапии са разработени така, че да се фокусират върху специфични молекулярни и генетични промени, които стимулират растежа на рака, като обещаваат по-ефективно и по-малко токсично лечение.

Когато през 70-те години на миналия век изследователите установяват, че някои злокачествени заболявания са свързани с определени генетични аномалии, известни като „драйверни мутации“, за първи път се разработват лекарства, съобразени с нуждите на тези пациенти. Това откритие води до прозрението, че насочването към тези молекулярни аномалии може да предотврати разпространението на рака, като същевременно пощади здравите клетки (9).

Малко след това в областта на таргетните терапии се наблюдава рязък скок в разработването на инхибитори с малки молекули. Тези лекарства действат чрез директно блокиране на специфични протеини, участващи в растежа и оцеляването на раковите клетки.

Друг важен етап е откриването на инхибитори на ангиогенезата. Тези лекарства са насочени към процеса на ангиогенеза, който е от съществено значение за растежа на туморите и метастазите. Като лишават туморите от кръвоснабдяване, инхибиторите на ангиогенезата потискат способността на рака да расте и да се разпространява.

Революционният скок в таргетната терапия настъпва с появата на инхибиторите на имунните контролни точки. Тези лекарства разгръщат силата на имунната система, като блокират определени контролни точки, които раковите клетки използват, за да избегнат откриването им. Инхибиторите на имунните контролни точки поставиха началото на нова ера в имунотерапията, като промениха пейзажа на лечението на рака (10).

С напредването на научните изследвания стана очевиден потенциалът за синергия между различните прицелни терапии или комбинирането им с традиционните такива. Комбинираните терапии са насочени към хетерогенността и адаптивността на раковите клетки, като намаляват риска от резистентност и подобряват резултатите от лечението. Комбинирането на таргетни терапии с други таргетни агенти, химиотерапия и лъчетерапия се очертава като обещаваща стратегия за преодоляване на предизвикателствата на рака (11).

### Имунотерапия: Нова ера в лечението на рака

Едно от новаторските открития в имунотерапията е идентифицирането на имунните контролни точки - регулаторни молекули, които могат да потискат или отслаб-

### The Evolution of Targeted Therapies

The treatment of cancer has undergone a remarkable transformation over the years, transitioning from broad-spectrum approaches to a more precise and personalized paradigm. Targeted therapies, a groundbreaking class of drugs, have emerged as a pivotal force in this evolution. Unlike traditional treatments, which often impact both healthy and cancerous cells, targeted therapies are designed to hone in on specific molecular and genetic alterations that drive cancer growth, offering the promise of more effective and less toxic treatments.

When researchers found that certain malignancies were linked to particular genetic anomalies known as driver mutations in the 1970s, tailored medicines were first developed. This discovery led to the insight that targeting these molecular abnormalities might prevent cancer from spreading while sparing healthy cells (9).

Soon the field of targeted therapies witnessed a surge in the development of small molecule inhibitors. These drugs act by directly blocking specific proteins involved in cancer cell growth and survival.

Another crucial milestone in targeted therapy came with the discovery of angiogenesis inhibitors. These drugs target the process of angiogenesis, which is essential for tumor growth and metastasis. By starving tumors of their blood supply, angiogenesis inhibitors stifled cancer's ability to grow and spread.

A groundbreaking leap in targeted therapy occurred with the advent of immune checkpoint inhibitors. These drugs unleash the power of the immune system by blocking certain checkpoints that cancer cells exploit to evade detection. Immune checkpoint inhibitors have ushered in a new era of immunotherapy, transforming the landscape of cancer treatment (10).

As research progressed, the potential for synergy between different targeted therapies or combining them with traditional treatments became evident. Combination therapies address the heterogeneity and adaptability of cancer cells, reducing the risk of resistance and improving treatment outcomes. The combination of targeted therapies with other targeted agents, chemotherapy, and radiation therapy has emerged as a promising strategy to overcome cancer's challenges (11).

### Immunotherapy: A New Era in Cancer Treatment

One of the groundbreaking discoveries in immunotherapy was the identification of immune checkpoints, which are regulatory molecules that can suppress or dampen the immune response to prevent excessive inflammation and autoimmunity. Unfortunately, cancer cells can exploit these checkpoints to evade immune detection.

ват имунния отговор, за да предотвратят прекомерно възпаление и аутоимунитет. За съжаление раковите клетки могат да използват тези контролни точки, за да избегнат имунното откриване.

Инхибиторите на контролните точки действат чрез блокиране на тези имунни контролни точки, като по същество освобождават спирачките на имунната система и ѝ позволяват да започне по-мощна атака срещу раковите клетки. Успехът на тези инхибитори на контролните точки промени начина на лечение на редица видове рак, включително меланом, рак на белия дроб, рак на пикочния мехур и др. (12).

Приемните клетъчни терапии представляват друг вълнущ път в имунотерапията. Тези терапии включват инженеринг на собствените имунни клетки на пациента, като например Т-клетки, за да разпознават и насочват по-ефективно раковите клетки. Известен пример е химерната антигенна рецепторна (CAR) Т-клетъчна терапия, при която Т-клетките се модифицират, за да експресират CAR, които разпознават специфично туморни антигени. CAR-T терапията е показала изключителни резултати при някои хематологични злокачествени заболявания като остра лимфобластна левкемия (ALL) и дифузен едроклетъчен В-лимфом (DLBCL).

Освен инхибиторите на контролните точки и адаптивно-клетъчно лечение, други обещаващи компоненти на имунотерапията включват ваксини срещу рак и имунни модулатори. Раковите ваксини са създадени, за да усъвършенстват способността на имунната система да идентифицира и елиминира раковите клетки, предизвиквайки целенасочена атака срещу тумора. Имуният отговор срещу раковите клетки се подсилва от имунни модулатори като интерферони и интерлевкини.

Имуноterapiaта е постигнала забележителни успехи, като пациентите получават трайни отговори и дори дългосрочни ремисии. Въпреки това остава да се разрешат предизвикателствата, свързани с отговора на лечението и преодоляване на механизмите на резистентност (13).

Продължаващите изследвания и клинични изпитвания проучват потенциала на имунотерапията при различни видове рак, като разширяват ползите от нея до по-широк кръг пациенти. Тъй като с времето разкриваме все повече за тънкостите на имунната система и биологията на рака, комбинираните подходи и персонализираните имунотерапии обещава да реализират пълния потенциал на този новаторски метод на лечение.

### „Обещанието“ на комбинираните терапии

Стремежът да се преборят с рака накара изследователи и лекари да проучат иновативни подходи за лечение, които надхвърлят традиционния модел. През последните години комбинираните терапии се превърнаха в обещаваща стратегия в онкологията, която предлага потенциал за повишаване на ефикасността на лечението, преодоляване на резистентността и подобряване на резултатите за пациентите.

Ракът е сложно и динамично заболяване, което се характеризира с хетерогенност и адаптивност. Различните тумори могат да крият разнообразни генетични промени и

Checkpoint inhibitors, a class of immunotherapy drugs, work by blocking these immune checkpoints, essentially releasing the brakes on the immune system and enabling it to launch a more potent attack against cancer cells. The success of these checkpoint inhibitors has transformed the treatment landscape for a range of cancers, including melanoma, lung cancer, bladder cancer, and more (12).

Adoptive cell therapies represent another exciting avenue in immunotherapy. These therapies involve engineering a patient's own immune cells, such as T cells, to recognize and target cancer cells more effectively. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy is a prominent example, where T cells are modified to express CARs that specifically recognize tumor antigens. CAR-T therapy has shown exceptional results in certain hematological malignancies like acute lymphoblastic leukemia (ALL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Beyond checkpoint inhibitors and adoptive cell treatments, other promising immunotherapy components include cancer vaccines and immune modulators. Cancer vaccines are made to hone the immune system's capacity to identify and eliminate cancer cells, triggering a focused attack on the tumor. The immune response against cancer cells is strengthened by immune modulators such as interferons and interleukins.

Immunotherapy has achieved remarkable success stories, with patients experiencing durable responses and even long-term remissions. However, challenges remain, including identifying predictive biomarkers for treatment response and overcoming resistance mechanisms (13).

Looking to the future, ongoing research and clinical trials are exploring the potential of immunotherapy in various cancer types, extending its benefits to a broader patient population. As we uncover more about the intricacies of the immune system and cancer biology, the potential for combination approaches and personalized immunotherapies holds promise in realizing the full potential of this groundbreaking treatment modality.

### “The Promise” of Combination Therapies

The quest to conquer cancer has led researchers and clinicians to explore innovative treatment approaches that go beyond the traditional „one-size-fits-all“ model. In recent years, combination therapies have emerged as a promising strategy in oncology, offering the potential to enhance treatment efficacy, overcome resistance, and improve patient outcomes.

Cancer is a complex and dynamic disease, characterized by heterogeneity and adaptability. Different tumors may harbor diverse genetic alterations and microenvironmental conditions, making it challenging



условия на микросредата, което превръща постигането на трайни отговори на лечението с един терапевтичен агент в предизвикателство. Комбинираните терапии използват допълващите се механизми на множество лечения, за да се справят с тези сложни проблеми, създавайки по-всеобхватна атака срещу раковите клетки.

Едно от сериозните предизвикателства при лечението на рака е развитието на резистентност към единични прицелни терапии. Раковите клетки могат да се адаптират и да намерят алтернативни пътища за оцеляване, което прави ефективното лечение неефективно. Чрез комбиниране на терапии, насочени към различни уязвими места или пътища в рака, се увеличава вероятността за пълно изкореняване или траен контрол на заболяването, като се свежда до минимум рискът от резистентност.

Комбинираните терапии често проявяват синергичен ефект, при който комбинираното въздействие на няколко лечения е по-голямо от сумата на индивидуалните им ефекти. Това синергично действие води до повишаване на степента на отговор на тумора, което води до по-висока степен на свиване или изкореняване на тумора. Това е особено очевидно при някои хематологични злокачествени заболявания и солидни тумори, при които комбинираните подходи са показали значителни клинични ползи (14).

Комбинираните терапии могат да бъдат насочени едновременно към множество аспекти на биологията на рака. Например комбинацията от таргетна терапия с химиотерапия или лъчетерапия може да бъде насочена директно към раковите клетки, като същевременно модулира туморната микросреда и потенциално повишава чувствителността на тумора към по-нататъшно лечение.

Въпреки че комбинираните терапии предлагат огромен потенциал, те също така представляват и предизвикателство. Идентифицирането на най-подходящите комбинации, определянето на оптималната дозировка и управлението на потенциалните токсични ефекти изискват внимателно обмисляне и продължаващи изследвания. Освен това клиничните изпитвания, при които се изследват нови комбинации, са от съществено значение за разширяване на асортимента от ефективни комбинираните терапии (15,16).

### Преодоляване на резистентността към таргетни терапии

Развитието на резистентност продължава да бъде сериозно предизвикателство при таргетната терапия. Раковите клетки могат да бъдат забележително адаптивни и да намират алтернативни пътища за избягване на ефектите на тези лечения.

За да се води ефективна борба с резистентността, е важно първо да се разберат основните механизми, които водят до неуспех на лечението. Една от често срещаните причини за резистентност е появата на вторични мутации в таргетния ген, които правят лекарството неефективно. Освен това за резистентността могат да допринесат промени в сигналните пътища надолу по веригата, активиране на компенсаторни пътища или промени в туморната микросреда.

to achieve lasting treatment responses with a single therapeutic agent. Combination therapies leverage the complementary mechanisms of multiple treatments to address these complexities, creating a more comprehensive attack on cancer cells.

One of the significant challenges in cancer treatment is the development of resistance to single-targeted therapies. Cancer cells can adapt and find alternative survival pathways, rendering a once-effective treatment ineffective. By combining therapies that target different vulnerabilities or pathways within the cancer, the likelihood of complete eradication or sustained control of the disease increases, minimizing the risk of resistance.

Combination therapies often exhibit a synergistic effect, where the combined impact of multiple treatments is greater than the sum of their individual effects. This synergy results in enhanced tumor response rates, leading to higher rates of tumor shrinkage or eradication. This is particularly evident in certain hematological malignancies and solid tumors, where combination approaches have shown significant clinical benefits (14).

Combination therapies can target multiple aspects of cancer biology simultaneously. For example, a combination of targeted therapy with chemotherapy or radiation therapy may target the cancer cells directly while also modulating the tumor microenvironment, potentially sensitizing the tumor to further treatment.

While combination therapies offer tremendous potential, they also present challenges. Identifying the most appropriate combinations, determining optimal dosing, and managing potential toxicities require careful consideration and ongoing research. Furthermore, clinical trials exploring novel combinations are essential to expand the repertoire of effective combination therapies (15, 16).

### Overcoming Resistance to Targeted Therapies

The development of resistance remains a significant challenge in targeted therapy. Cancer cells can be remarkably adaptive, finding alternative pathways to evade the effects of these treatments.

To effectively combat resistance, it is essential to first comprehend the underlying mechanisms that lead to treatment failure. One of the common reasons for resistance is the emergence of secondary mutations in the target gene, rendering the drug ineffective. Additionally, alterations in downstream signaling pathways, activation of compensatory pathways, or changes in the tumor microenvironment can contribute to resistance.

Комбинираните терапии, като основна стратегия за преодоляване на резистентността, са показали обещаващи резултати за възстановяване на ефективността на лечението.

В допълнение към това редовното проследяване на отговора на лечението е жизненоважно за идентифициране на ранните признаци на резистентност. Усъвършенствените техники за визуализация и течната биопсия позволяват на клиницистите да оценяват ефикасността на лечението и да откриват възникващи модели на резистентност. Ранното откриване позволява своевременно коригиране на стратегиите за лечение, което потенциално може да забави по-нататъшното развитие на болестта.

Оптимизирането на последователността на таргетните терапии може да бъде от решаващо значение за преодоляване на резистентността. Изследователите проучват концепцията за лекарствен цикъл, при който лечението се редува или прекъсва, за да се предотврати развитието на резистентност на раковите клетки към една терапия. Целта на този подход е да се запази ефикасността на лечението в дългосрочен план (17).

Непрекъснатото търсене на нови цели стимулира разработването на иновативни терапии. Идентифицирането на нови молекулярни цели в раковите клетки отваря вратата към разработването на по-ефективни лекарства. Оставайки в челните редици на изследванията и разработването на лекарства, учените могат да изпреварят адаптивните способности на рака.

Напредъкът в преодоляването на резистентността зависи до голяма степен от клиничните изпитвания и съвместните изследователски усилия. Изследването на нови комбинации за лечение и разбирането на биологията на резистентността изискват съвместни усилия от страна на изследователи, лекари и фармацевтични компании. Участието в глобални сътрудничества позволява споделяне на знания и ресурси, което ускорява напредъка в тази област.

## Течна биопсия и персонализирана медицина

В основата на персонализираната медицина е течната биопсия - революционен неинвазивен диагностичен инструмент, който променя диагностиката и лечението на рака. Течната биопсия анализира генетичен материал и други биомаркери, открити в телесни течности като кръв или урина, като предоставя ценна информация за уникалния раков профил на пациента.

Традиционните биопсии включват инвазивно извличане на туморна тъкан, за да се разбере нейният генетичен състав и да се вземат решения за лечение. Течната биопсия, от друга страна, предлага минимално инвазивна алтернатива. Анализирайки циркулиращата туморна ДНК (ctDNA), циркулиращите туморни клетки (CTCs), екзозомите и други биомаркери, отделени от тумора в кръвния поток, течната биопсия осигурява цялостен поглед върху биологията на рака на пациента.

Едно от най-значимите предимства на течната биопсия е нейният потенциал за ранно откриване и наблюдение на рака. Откриването на ctDNA или CTCs в кръвта може да покаже наличието на рак дори преди традиционните образни методи или проявата на симптоми. Редовното

Combination therapies, as an essential strategy in overcoming resistance, have shown promise in restoring treatment effectiveness.

In addition regular monitoring of treatment response is vital to identify early signs of resistance. Advanced imaging techniques and liquid biopsies enable clinicians to assess treatment efficacy and detect emerging resistance patterns. Early detection allows for timely adjustments to treatment strategies, potentially circumventing further disease progression.

Optimizing the sequencing of targeted therapies can be instrumental in countering resistance. Researchers are exploring the concept of drug cycling, where treatments are alternated or interrupted to prevent cancer cells from developing resistance to a single therapy. This approach aims to maintain treatment efficacy over the long term (17).

A continuous quest for novel targets drives the development of innovative therapies. Identifying new molecular targets in cancer cells opens the door to designing more effective drugs. By staying at the forefront of research and drug development, scientists can stay ahead of cancer's adaptive abilities.

Advancements in overcoming resistance rely heavily on clinical trials and collaborative research efforts. Investigating new treatment combinations and understanding the biology of resistance require a concerted effort from researchers, clinicians, and pharmaceutical companies. Engaging in global collaborations allows for the sharing of knowledge and resources, expediting progress in the field.

## Liquid Biopsies and Personalized Medicine

At the heart of personalized medicine lies liquid biopsies, a revolutionary non-invasive diagnostic tool that is transforming cancer diagnostics and treatment. Liquid biopsies analyze genetic material and other biomarkers found in bodily fluids like blood or urine, providing valuable insights into a patient's unique cancer profile.

Traditional biopsies involve the invasive extraction of tumor tissue to understand its genetic makeup and guide treatment decisions. Liquid biopsies, on the other hand, offer a minimally invasive alternative. By analyzing circulating tumor DNA (ctDNA), circulating tumor cells (CTCs), exosomes, and other biomarkers shed by the tumor into the bloodstream, liquid biopsies provide a comprehensive view of a patient's cancer biology.

One of the most significant advantages of liquid biopsies is their potential for early cancer detection and monitoring. Detecting ctDNA or CTCs in the blood can indicate the presence of cancer even before traditional imaging methods or symptoms manifest. Regular monitoring with liquid biopsies enables oncologists

наблюдение с течни биопсии дава възможност на онколозите да проследяват динамиката на тумора, отговора на лечението и появата на резистентност, което позволява своевременно коригиране на стратегиите за лечение (18).

Течната биопсия е ключът към адаптирането на лечението към уникалния профил на рака на всеки човек. Чрез идентифициране на специфични генетични мутации или биомаркери онколозите могат да изберат прицелни терапии, които е най-вероятно да бъдат ефективни за конкретния пациент. Персонализираният избор на лечение оптимизира терапевтичните отговори, като същевременно свежда до минимум ненужната токсичност от лечението.

Течната биопсия предлага поглед в реално време върху развиващата се туморна генетика, което позволява откриването на нови механизми на резистентност. Въоръжени с тези знания, клиницистите могат да променят схемите на лечение или да проучат алтернативни терапевтични възможности за преодоляване на резистентността и удължаване на ефикасността на лечението (19).

След лечението на рака съществува опасение от остатъчни ракови клетки, които могат да останат неоткриваеми с конвенционалните методи. Течната биопсия има потенциала да открива минимално остатъчно заболяване, предоставяйки важна информация за вземането на решения относно наблюдението след лечението и необходимостта от по-нататъшна намеса.

Въпреки че течната биопсия направи революция в диагностиката и лечението на рака, нейният потенциал се простира отвъд онкологията. Изследователите проучват възможностите за използването им при други заболявания, като инфекциозни заболявания, автоимунни разстройства и пренатален скрининг за генетични аномалии.

Въпреки обещанията на течната биопсия, все още има предизвикателства, които трябва да бъдат преодолені. Чувствителността и специфичността на тези тестове се нуждаят от по-нататъшно усъвършенстване, за да се осигурят точни и надеждни резултати. Стандартизацията и валидирането на тестовете за течна биопсия са от решаващо значение за широкото им клинично приложение. Освен това цената и достъпността на течните биопсии продължават да бъдат фактор за тяхното интегриране в рутинната клинична практика.

### Таргетни терапии при редки ракови заболявания

Редките ракови заболявания, макар и поотделно, засягат значителен брой пациенти в световен мащаб. Поради ниската си честота и разнообразния си характер редките видове рак представляват уникално предизвикателство при диагностицирането и лечението. Конвенционалните терапии често са с ограничена ефективност, което прави търсенето на иновативни подходи изключително важно. Таргетните терапии се превърнаха в лъч надежда в областта на редките видове рак, предлагайки персонализирани лечения, които са насочени конкретно към генетичните промени, обуславящи тези злокачествени заболявания.

Редките видове рак обхващат широк спектър от злокачествени заболявания, всяко от които има уникални биологични характеристики и клинично поведение. Рядкост-

to track tumor dynamics, treatment response, and the emergence of resistance, allowing for timely adjustments to treatment strategies (18).

Liquid biopsies hold the key to tailoring treatments to an individual's unique cancer profile. By identifying specific genetic mutations or biomarkers, oncologists can select targeted therapies that are most likely to be effective for a particular patient. Personalized treatment selection optimizes therapeutic responses while minimizing unnecessary toxicity from treatments that may not be beneficial.

Liquid biopsies offer a real-time glimpse into evolving tumor genetics, enabling the detection of emerging resistance mechanisms. Armed with this knowledge, clinicians can modify treatment regimens or explore alternative therapeutic options to overcome resistance and prolong treatment efficacy (19).

After cancer treatment, there is a concern of residual cancer cells that may remain undetectable by conventional methods. Liquid biopsies have the potential to detect minimal residual disease, providing crucial information for decisions on post-treatment surveillance and the need for further intervention.

While liquid biopsies have revolutionized cancer diagnostics and treatment, their potential extends beyond oncology. Researchers are exploring their use in other diseases, such as infectious diseases, autoimmune disorders, and pre-natal screening for genetic abnormalities.

Despite the promise of liquid biopsies, there are still challenges to address. The sensitivity and specificity of these tests need further refinement to ensure accurate and reliable results. Standardization and validation of liquid biopsy assays are critical for widespread clinical adoption. Additionally, the cost and accessibility of liquid biopsies remain considerations for their integration into routine clinical practice.

### Targeted Therapies in Rare Cancers

Rare cancers, although individually rare, collectively affect a significant number of patients worldwide. Due to their low prevalence and diverse nature, rare cancers pose unique challenges in diagnosis and treatment. Conventional therapies are often limited in their effectiveness, making the pursuit of innovative approaches crucial. Targeted therapies have emerged as a ray of hope in the realm of rare cancers, offering tailored treatments that specifically address the genetic alterations driving these malignancies.

Rare cancers encompass a wide range of malignancies, each with its unique biological characteristics and clinical behaviors. The rarity of these cancers presents challenges in conducting comprehensive research, collecting sufficient data, and conducting large-scale clinical

та на тези видове рак представлява предизвикателство при провеждането на цялостни изследвания, събирането на достатъчно данни и провеждането на широкомащабни клинични изпитвания. В резултат на това традиционните подходи за лечение често се основават на екстраполации от по-често срещаните видове рак, което води до неоптимални резултати.

При редките видове рак таргетните терапии предлагат персонализиран и прецизен подход към лечението, насочен към генетичните фактори, които са в основата на тези заболявания. Чрез блокиране или модулиране на активността на специфични протеини, ензими или сигнални пътища, целевите терапии целят да нарушат механизмите, определящи растежа и оцеляването на рака.

При редките видове рак, при които разработването на нови лекарства може да бъде предизвикателство, прицелните терапии предлагат потенциал за позициониране на лекарствата. Съществуващите лекарства, одобрени за по-често срещани видове рак, могат да се окажат обещаващи при редки видове рак, ако са налице същите молекулярни цели. Тази стратегия за репозициониране ускорява възможностите за лечение на пациентите, като се избягват дългите процеси на разработване на лекарства (20).

Комбинираните терапии са много обещаващи и при редки видове рак, при които терапиите с един агент може да не са достатъчни. Изследователите проучват възможностите за комбиниране на таргетни терапии с други целеви агенти, имунотерапии, химиотерапия или лъчетерапия, за да се постигне синергичен ефект и да се преодолее резистентността (21).

Все по-често в клинични изпитвания се разработват таргетни терапии за рядко срещани злокачествени заболявания. Изследователи, фармацевтични корпорации и организации за защита на правата на пациентите работят заедно за проучване на нови лекарства, което дава надежда на пациентите с малко възможности.

## Бъдещето на таргетните терапии и нововъзникващите здравни технологии

Изследванията в областта на рака непрекъснато се развиват благодарение на напредъка в технологиите, по-доброто разбиране на биологията на рака и иновативните подходи за лечение. Тъй като изследователите навлизат все по-дълбоко в тънкостите на болестта, новите цели и нововъзникващите технологии променят начина, по който подхождаме към диагностиката, лечението и управлението на рака.

### Имунометаболизъм

Имунометаболизмът, който е пресечна точка между имунологията и клетъчния метаболизъм, е новопоявила се област в изследванията на рака. Учените са открили, че имунните клетки, като например Т-клетките, разчитат на специфични метаболитни пътища, за да функционират оптимално. Манипулирането на тези пътища предлага потенциални стратегии за засилване на имунния отговор срещу раковите клетки. Модулирането на имунометаболизма е обещаващо за разработването на нови имунотерапии, които могат да разгърнат пълната мощ на имунната система в борбата с рака.

Consequently, traditional treatment approaches are often based on extrapolations from more common cancers, resulting in suboptimal outcomes.

In rare cancers, targeted therapies offer a personalized and precise approach to treatment, addressing the genetic drivers that underpin these diseases. By blocking or modulating the activity of specific proteins, enzymes, or signaling pathways, targeted therapies aim to disrupt the mechanisms driving cancer growth and survival.

In rare cancers, where developing new drugs can be challenging, targeted therapies offer the potential for drug repositioning. Existing targeted drugs approved for more common cancers may show promise in rare cancers if the same molecular targets are present. This repositioning strategy expedites treatment options for patients, avoiding lengthy drug development processes (20).

Combination therapies have shown great promise in rare cancers, where single-agent therapies may not be sufficient. Researchers are exploring the potential of combining targeted therapies with other targeted agents, immunotherapies, chemotherapy, or radiation to achieve synergistic effects and overcome resistance (21).

Targeted treatments for uncommon malignancies are increasingly being developed in clinical trials. Researchers, pharmaceutical corporations, and patient advocacy organizations work together to explore novel medicines, giving patients with few options some hope.

## Future of Target Therapies and Emerging Health Technologies

The landscape of cancer research is continually evolving, driven by advances in technology, increased understanding of cancer biology, and innovative treatment approaches. As researchers delve deeper into the intricacies of the disease, novel targets and emerging technologies are transforming the way we approach cancer diagnosis, treatment, and management.

### Immunometabolism

Immunometabolism, the intersection between immunology and cellular metabolism, is an emerging field of cancer research. Scientists have discovered that immune cells, such as T cells, rely on specific metabolic pathways to function optimally. Manipulating these pathways offers potential strategies to enhance the immune response against cancer cells. Modulating immunometabolism holds promise in developing novel immunotherapies that can unleash the full power of the immune system in the fight against cancer.

### **Епигенетични терапии**

Епигенетичните промени играят решаваща роля в развитието и прогресията на рака. Епигенетичните терапии са насочени към тези модификации, като например метилиране на ДНК и модификации на хистони, за да възстановят нормалните модели на генна експресия. Като „пренаписват“ епигенетичния сценарий на рака, тези терапии имат потенциал за препрограмиране на раковите клетки, спиране на растежа им и повишаване на ефикасността на други методи на лечение.

### **РНК терапии**

Терапиите, базирани на РНК, включително малките интерфериращи РНК (siRNA) и антисенс олигонуклеотидите, предлагат обещаващ начин за лечение на рак. Тези терапии имат за цел да заглушат или модулират експресията на специфични гени или онкогенни транскрипти. Като се насочват към генетичните двигатели на рака, РНК терапията има потенциал за спиране на прогресията на рака и преодоляване на резистентността.

### **Течни биопсии**

Течните биопсии, както вече споменахме, са неинвазивни тестове, които анализират циркулиращата туморна ДНК и други биомаркери в телесните течности. Течните биопсии осигуряват представа в реално време за раковия профил на пациента, като позволяват ранно откриване, проследяване на отговора на лечението и откриване на минимално остатъчно заболяване. С напредването на технологиите течната биопсия може да се превърне в рутинна част от лечението на рака, като насочва решенията за лечение и подобрява резултатите на пациентите (22).

### **Изкуствен интелект (ИИ) в изследванията на рака**

Изследванията на рака и терапевтичното лечение се трансформират с помощта на изкуствен интелект и машинно обучение. Многобройни видове данни, като геномни данни, данни от изображения и електронни здравни досиета, могат да бъдат анализирани от тези технологии, за да се открият модели, да се прогнозира резултатите от лечението и да се подобри стратификацията на пациентите. Инструментите, управлявани от ИИ, имат потенциала да ускорят разработването на нови лекарства, да подобрят планирането на клиничните изпитвания и да адаптират плановете за лечение в съответствие с особеностите на всеки пациент.

### **Клетъчни имунотерапии**

Ефективността на клетъчните имунотерапии, като например химерната антигенна рецепторна (CAR) Т-клетъчна терапия, при лечението на някои злокачествени заболявания на кръвта вече е забележително успешна. Все още се провеждат изследвания за подобряване на ефикасността и безопасността на тези терапии, както и на способността им да лекуват солидни тумори. Клетъчните имунотерапии са авангардна форма на лечение на рака с потенциал за излекуване, тъй като те модифицират имунните клетки, за да идентифицират и унищожават точно раковите клетки (23,24).

### **Epigenetic Therapies**

Epigenetic alterations play a critical role in cancer development and progression. Epigenetic therapies target these modifications, such as DNA methylation and histone modifications, to restore normal gene expression patterns. By „rewriting“ cancer’s epigenetic script, these therapies hold potential in reprogramming cancer cells, halting their growth, and enhancing the efficacy of other treatment modalities.

### **RNA Therapeutics**

RNA-based therapies, including small interfering RNAs (siRNAs) and antisense oligonucleotides, offer a promising avenue in cancer treatment. These therapies aim to silence or modulate the expression of specific genes or oncogenic transcripts. By targeting the genetic drivers of cancer, RNA therapeutics hold potential in halting cancer progression and overcoming resistance.

### **Liquid Biopsies**

Liquid biopsies, as mentioned earlier, are non-invasive tests that analyze circulating tumor DNA and other biomarkers in bodily fluids. Liquid biopsies provide a real-time view of a patient’s cancer profile, enabling early detection, monitoring treatment response, and detecting minimal residual disease. As technology advances, liquid biopsies may become a routine part of cancer care, guiding treatment decisions and improving patient outcomes (22).

### **Artificial Intelligence (AI) in Cancer Research**

The field of cancer research and therapeutic treatment is being transformed by AI and machine learning. Numerous types of data, like as genomic data, imaging data, and electronic health records, can be analyzed by these technologies in order to spot patterns, forecast treatment outcomes, and enhance patient stratification. AI-driven tools have the potential to hasten the development of new drugs, improve the design of clinical trials, and tailor treatment plans according to the particulars of each patient.

### **Cellular Immunotherapies**

The effectiveness of cellular immunotherapies, such as chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in treating some blood malignancies has already been remarkably successful. Research is still being done to improve the efficacy and safety of these treatments as well as their ability to treat solid tumors. Cellular immunotherapies are a cutting-edge form of cancer treatment with the potential to be curative since they modify immune cells to precisely identify and destroy cancer cells (23,24).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разкриването на геномния пейзаж на рака бележи повратна точка в историята на онкологията. От заболяване, определяно по местоположение, ракът вече се разбира чрез генетичния му състав, което проправя пътя към персонализираната медицина и таргетните терапии. С напредването на ерата на геномиката съвместните усилия на изследователи, лекари и заинтересовани страни от индустрията са ключът към разкриването на нови лечения и трансформирането на грижите за рака.

Интегрирането на геномните данни в рутинната клинична практика обещава персонализирани лечения, които спестяват на пациентите ненужни интервенции и увеличават шансовете им за успешен изход. Докато се стремим да разкодираме сложността на раковите геноми, ние се приближаваме все повече към бъдеще, в което персонализираната медицина ще се превърне в стандарт на лечение, носейки надежда и нов оптимизъм на засегнатите от рак.

Еволюцията на прицелните терапии представлява триумф на научната изобретателност и упоритост в стремежа за победа над рака. От откриването на водещите мутации, до разработването на инхибитори на имунните контролни точки, таргетните терапии промениха пейзажа на лечението на рака, като дадоха надежда на пациентите и техните семейства по целия свят.

Тъй като научните изследвания продължават да разгадват сложността на биологията на рака, прицелните терапии несъмнено ще се развиват още повече, въвеждайки нови средства, комбинирани стратегии и подобрени диагностични инструменти. Бъдещето на онкологията е в персонализираната медицина, при която уникалният генетичен подпис на всеки пациент определя решенията за лечение, което означава отклонение от универсалния подход.

Преодоляването на резистентността към таргетните терапии е динамичен и развиващ се стремеж в сферата на лечението на рака. Тъй като изследователите навлизат все по-дълбоко в биологията на рака и механизмите на резистентност, продължават да се появяват нови стратегии и пробиви. Комбинираните терапии, персонализираната медицина, ранното откриване и разработването на нови лекарства предлагат многостранен подход за преодоляване на резистентността и повишаване на ефикасността на таргетните терапии.

Интегрирането на течната биопсия в рутинната клинична практика бележи трансформационна промяна в онкологията, позволявайки на онколозите да адаптират лечението с по-голяма прецизност и гъвкавост. Като използваме прозренията, предоставяни от течните биопсии, ние се приближаваме към визията за бъдеще, в което ракът може да бъде ефективно управляван, а пациентите да изпитат по-добро качество на живот по пътя към ремисия и след това.

Таргетните терапии откриха нови пътища към надеждата и в предизвикателния пейзаж на редките видове рак. Те са доказателство за неуморния стремеж към разбиране на рака на молекулярно ниво и обещава по-ефективни, по-малко токсични и персонализирани лечения за хората, изправени пред огромното предизвикателство на рака. С

## CONCLUSION

The unraveling of the genomic landscape of cancer marks a turning point in the history of oncology. From a disease defined by its location, cancer is now understood through its genetic makeup, paving the way for precision medicine and targeted therapies. As we progress further into the era of genomics, the collaborative efforts of researchers, clinicians, and industry stakeholders hold the key to unlocking new treatments and transforming cancer care.

The integration of genomic data into routine clinical practice offers the promise of personalized treatments that spare patients from unnecessary interventions and enhance their chances of successful outcomes. As we strive to decode the complexities of cancer genomes, we move ever closer to a future where precision medicine becomes the standard of care, bringing hope and renewed optimism to those affected by cancer.

The evolution of targeted therapies represents a triumph of scientific ingenuity and perseverance in the quest to conquer cancer. From the discovery of driver mutations to the development of immune checkpoint inhibitors, targeted therapies have transformed the landscape of cancer treatment, providing hope to patients and their families worldwide.

As research continues to unravel the complexities of cancer biology, targeted therapies will undoubtedly evolve further, introducing novel agents, combination strategies, and improved diagnostic tools. The future of oncology lies in precision medicine, where each patient's unique genetic signature guides treatment decisions, marking a departure from the one-size-fits-all approach.

Overcoming resistance to targeted therapies is a dynamic and evolving pursuit in the realm of cancer treatment. As researchers delve deeper into cancer biology and the mechanisms of resistance, new strategies and breakthroughs continue to emerge. Combination therapies, personalized medicine, early detection, and novel drug development offer a multifaceted approach to conquer resistance and enhance the efficacy of targeted therapies.

The integration of liquid biopsies into routine clinical practice marks a transformative shift in oncology, allowing oncologists to tailor treatments with greater precision and agility. By leveraging the insights provided by liquid biopsies, we move closer to the vision of a future where cancer can be effectively managed, and patients experience better quality of life on their journey towards remission and beyond.

Targeted therapies have illuminated new paths to hope in the challenging landscape of rare cancers as well. They are a testament to the relentless pursuit of understanding cancer at its molecular level, and they offer the promise of more effective, less toxic, and personalized treatments for those facing the formidable challenge of cancer. As the journey of targeted therapies unfolds, the vision of a

разгръщането на пътя на прицелните терапии визията за свят, свободен от бремето на рака, става все по-осезаема, вдъхновявайки изследователи и лекари да продължат да разширяват границите на иновациите в борбата с това опустошително заболяване.

Тъй като изследванията на рака продължават да разширяват границите на знанието и технологиите, бъдещето на лечението на рака е многообещаващо. Новите цели и нововъзникващите технологии откриват нови пътища за диагностициране, лечение и управление на рака. От имунометаболизъм до епигенетични терапии, от РНК терапии до течни биопсии и иновации, базирани на изкуствен интелект – всички те предоставят възможности за промяна на начина, по който подхождаме към рака.

## КНИГОПИС / REFERENCES

- Garraway LA. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):1806-1814. doi: 10.1200/JCO.2012.46.8934
- Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing genome-driven oncology. *Cell*. 2017;168(4):584-599. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.015
- Horak P, Frohling S, Glimm H. Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: Strategies, promises and pitfalls. *ESMO Open*. 2016;1:e000094. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000094.
- Morash M, Mitchell H, Beltran H et al. The Role of Next-Generation Sequencing in Precision Medicine: A Review of Outcomes in Oncology. *Journal of Personalized Medicine*. 2018;8 30. doi: 10.3390/jpm8030030
- Nagarajan R, Bartley A, Bridge J et al. A Window Into Clinical Next-Generation Sequencing-Based Oncology Testing Practices. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2017; 141(12):1679-1685. doi: 10.5858/arpa.2016-0542-CP
- Moor D, Guinigundo A. Biomarker-Driven Oncology Clinical Trials: Novel Designs in the Era of Precision Medicine. *J Adv Pract Oncol*. 2023;14(Suppl 1):9-13. doi: 10.6004/jadpro.2023.14.3.16.
- Perez EA. (2020). Biomarkers and Precision Medicine in Oncology Practice and Clinical Trials. In: Ramirez, A., Trapido, E. (eds) *Advancing the Science of Cancer in Latinos*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-29286-7\_11
- Duffy MJ, Crown J. Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014 Feb;51(1):30-45. doi: 10.3109/10408363.2013.865700
- Hays P. The emergence of precision medicine for oncology. *Open Access Government*. 2023;39:98-99. doi: 10.56367/OAG-039-10969
- Alturki N. Review of the Immune Checkpoint Inhibitors in the Context of Cancer Treatment. *J Clin Medicine*. 2023;12(13):4301. doi: 10.3390/jcm12134301
- Saeed R, Awan U, Saeed S et al. Targeted Therapy and Personalized Medicine. *Cancer treatment and research*. 2023;185:177-205. doi: 10.1007/978-3-031-27156-4\_10
- Zhang F. Immune checkpoint inhibitors: the mechanisms, limitations, and improvements. *Highlights in Science, Engineering and Technology*. 2022;8:14-22. doi: 10.54097/hset.v8i.1105
- Marshall H, Djamgoz M. Immuno-Oncology: Emerging Targets and Combination Therapies. *Front Oncol*. 2018;8:315. doi: 10.3389/fonc.2018.00315
- Garraway LA, Verweij J, Ballman KV. Precision oncology: an overview. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):1803-1805. doi: 10.1177/0022034518769645
- Kafedjiiski K, Kurdov R, Belcheva V. Application of PD-1, PD-L1, and CTLA-4 inhibitors in the treatment of solid tumors: a basic approach in the immunotherapy of oncology diseases. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2023;9(1):65-73. doi: 10.14748/ahp.v9i1.9228
- Saadeh C, Bright D, Rustem D. Precision Medicine in Oncology Pharmacy Practice. *Acta medica academica*. 2019;48:90-104. doi: 10.5644/ama2006-124.246.
- Gumusay O, Vitiello P, Wabl C et al. Strategic Combinations to Prevent and Overcome Resistance to Targeted Therapies in Oncology. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2020;40:e292-e308. doi: 10.1200/EDBK\_280845.
- Assi T, Khoury R, Ibrahim R et al. Overview of the role of liquid biopsy in cancer management. *Transl Oncol*. 2023;34:101702. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101702
- Chen Z, Li C, Zhou Y et al. Liquid biopsies for cancer: From bench to clinic. *MedComm*. 2023;4(4):e329. doi: 10.1002/mco2.329
- Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3817-3825. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5997
- Javad M, Ali C, Nawaz M (2023). On the Frontlines of Oncology: Innovations in Cancer Care -Trailblazing Therapies, Precision Medicine, Immunotherapies, and Supportive Oncology for Comprehensive Cancer Treatment.
- Wang W, He Y, Yang F et al. Current and emerging applications of liquid biopsy in pan-cancer. *Translational oncology*. 2023;34:101720. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101720
- Arnouk H. (2021). *Advances in Precision Medicine Oncology*. IntechOpen, ebook, ISBN 978-1-83968-868-3 doi: 10.5772/intechopen.91507.
- Schilsky RL. Personalized medicine in oncology: the future is now. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(5):363-366. doi: 10.1038/nrd3181

### Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Светослав Ценов, дм  
Медицински факултет  
Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас  
е-поща: svetoslav.tsenov@slhbg.com

### Address for correspondence:

Assoc. prof. Svetoslav Tsenov, MD, PhD  
Medical Faculty, University „Prof. Dr. Asen Zlatarov“ -  
Burgas  
e-mail: svetoslav.tsenov@slhbg.com

## СТОЛИЧНО ОБЩИНСКО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ - ОСЕМГОДИШЕН ОПИТ В СКРИНИНГА

Нигяр Джафер

Медицински университет, София

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** България е сред малкото страни в Европа, която няма приета Национална скринингова програма по отношение на онкологичните заболявания, както и Национален скринингов регистър, въпреки настояванията на множество експерти. Тази липса се опитват да запълнят общини, неправителствени организации и работодатели.

**Цел:** Да се направи преглед на данните за организирани те и проведени от системата на общинското здравеопазване (Столична община) пилотни скринингови прегледи с анализ и изводи.

**Материал и методи:** Използван е документален метод. Анализирани са докладни записки, отчети и счетоводни данни, както и данни от сайта на Столична община за периода 2015-2022 г.

**Резултати:** Прегледани са 30 330 души. От тях 6462 са с констатирани патологични промени, а в 178 случая е поставена онкологична диагноза. С неголям финансов ресурс, разпределен равномерно в периода 2015-2022 г., чрез скрининговите програми на Столична община, осъществени от общинските структури на здравеопазване, е постигнат значим за общественото здраве ефект, свързан със скрининга и ранната диагностика на социалнозначими заболявания, каквито са ракът на млечната жлеза (РМЖ), ракът на простатата (РП) и заболяванията на щитовидната жлеза (ЩЖ). Обхватът на прегледите е различен (36%-76%) при различните прегледи и варира както през годините, така и при различните локализации. Мъжете (РП) са по-малко склонни да посещават профилактични прегледи. При прегледите за РМЖ има намаляване на участието в течение на годините. Логистиката, комуникационната стратегия, отчитането на типичните информационни канали са от съществено значение за преодоляването на бариерите при съответните таргетни групи, подлежащи на скрининг.

**Заключение:** Общинското здравеопазване в столицата доказва с организацията и осъществяването на скрининговите прегледи потенциала си да провежда местна политика, базирана на принципите на профилактика и ранна диагностика на заболяванията, с всички социално-икономически ефекти в дългосрочен план, що се касае до контингента, на който е работодател. Местната власт може с действията си по приложение на скринингови програми да допълва националните усилия за това. Това обаче не заменя необходимостта на национално (популационно) ниво от Национална скринингова про-

## METROPOLITAN MUNICIPAL HEALTHCARE – EIGHT YEARS OF SCREENING EXPERIENCE

Nigyar Dzhafer

Medical university - Sofia

### ABSTRACT

**Introduction:** Bulgaria is among the few countries in Europe that does not have a National Cancer Screening Program or a National Screening Register, despite the insistence of many experts. Municipalities, NGOs and employers are trying to fill this gap.

**Aim:** Conduct a review of the data on the pilot screening organized and conducted by the municipal healthcare system (Metropolitan Municipality), with analysis and conclusions.

**Material and methods:** A documentary method was used. Report notes, reports and accounting data have been used, as well as data from the Sofia Municipality website for the period 2015-2022.

**Results:** 30,330 people were screened, of whom 6,462 were found to have pathological changes and 178 were diagnosed with cancer. Screening coverage varies (36%-76%) across screenings and varies across years as well as across sites. Men (FP) were less likely to attend screening examinations. Participation in screening for CRC decreased over the years. Logistics, communication strategy, consideration of typical information channels are essential to overcome barriers in relevant target groups to be screened.

**Conclusion:** The municipal health service in the capital city has demonstrated by the organization and implementation of screening its potential to implement a local policy based on the principles of prevention and early diagnosis of diseases, with all the socio-economic effects in the long term as far as the employer contingent is concerned. Local government action to implement screening programs can complement national efforts to do so. However, this does not replace the need at national (population level) for a National Screening Program with a National Screening Register. The lack of such is a serious challenge and obstacle to the implementation of prevention, respectively screening and early diagnosis at national level.

**Key words:** screening, screening programs, breast cancer, prostate cancer



грама с Национален скринингов регистър. Липсата на такива е сериозно предизвикателство и препятствие за осъществяване на профилактика, респективно скрининг и ранна диагностика на национално ниво.

**Ключови думи:** скрининг, скринингови програми, рак на млечната жлеза, рак на простатата

## ВЪВЕДЕНИЕ

Профилактиката и скринингът са без алтернатива за корекция на негативните тенденции чрез възможността за ранна диагностика. Това се отнася за всички неинфекциозни заболявания със социална значимост, включително за онкологичните заболявания (1,2). Професионалните организации на онколозите (WHO/ UICC; ESMO; ASKO) поставят акцент върху скрининговите форми на изследване. В настоящия момент това са три локализации: рак на млечната жлеза (РМЖ), рак на маточната шийка (РМШ) и колоректален карцином (КРК). Ръководствата за качество и поведение при тези форми са в основата на по-нататъшните действия в тази насока (3,4).

Институционална изява на волята за подкрепа на професионалистите са Препоръка на Съвета на Европа (02.12.2003 г.) и Доклад по прилагане на препоръката (08.05.2008 г.). Препоръката визира общи насоки за елементите на скрининга, които трябва да се отчитат и включат от страните в националните им програми. Дават се указания за провеждане, регистриране, мониториране, обучение и отчитане.

Препоръчва се въвеждане на програми за популационен скрининг от всички страни с осигурено качество, съгласно европейските ръководства.

Подчертана е необходимостта от системно прилагане на програмите с обхват на всички подлежащи скринингови групи и въз основа на най-добрите практики – организационни и основани на доказателства (1,2,5,6). Местната власт може с действията си по приложение на скринингови програми да допълва националните усилия за това.

Разработването на скринингова програма трябва да включва:

- скринингови политики;
- система за изследване (скринингов тест);
- група (по възраст), подлежаща на скрининг;
- скринингов интервал;
- проследяване на сигнализираните лица.

Необходимата оценка, задължителна при скрининг тестовете, включва: скриниращи възможности; ефективност; интервал на скриниране; възрастов обхват; доказателство за риск срещу полза и цена/ефективност.

Важни елементи на всяка скринингова програма са:

- комуникационна стратегия;

## INTRODUCTION

There is no alternative to prevention and screening when it comes to attempts of correcting negative trends through the possibility of early diagnosis. This applies to all non-infectious diseases of social significance, including cancer [1,2] Professional organizations of oncologists (WHO/ UICC; ESMO; ASKO) place emphasis on screening forms of examination. Currently these are three localizations - breast cancer, cervical cancer, and colorectal cancer (CRC, breast cancer). Quality and management guidelines for these forms are the basis for further action in this regard [3,4].

The institutional expression of the will to support professionals is the Recommendation of the Council of Europe (02.12.2003) and the Report on the implementation of the Recommendation (08.05.2008). The Recommendation refers to general guidelines on the elements of screening to be considered and included by countries in their national programs. Guidance is given on conducting, recording, monitoring, training and reporting.

It recommends that all countries introduce quality assured population screening programs according to European guidelines.

The need for systematic implementation of the programs with coverage of all screening populations and based on organizational and evidence-based best practices is emphasized [1,2,5,6]. Local government action to implement screening programs can complement national efforts to do so.

The development of a screening program should include:

- screening policies;
- examination system (screening test);
- group (by age) subject to screening;
- screening interval;
- follow-up of alerted individuals.

Necessary evaluation required for screening tests includes: screening capacity; effectiveness; screening interval; age-range; evidence of risk versus benefit; and cost-effectiveness.

Important elements of each screening program are:

- communication strategy;

- информационно - разяснителна кампания;
- електронна информационна система;
- скринингов регистър;
- правила за безопасност, техника, етични и правни стандарти, защита на личните данни;
- поведение при сигнализираните лица;
- обучение на медицинския персонал.

И най-добре организираната и обезпечена програма може да бъде провалена при отказ на хората да бъдат прегледани!

## ЦЕЛ

Да се направи преглед на данните за организираните и проведени от системата на общинското здравеопазване (Столична община) пилотни скринингови прегледи с анализ и изводи.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използван е документален метод. Използвани са докладни записки, отчети и счетоводни данни, както и данни от сайта на Столична община за периода 2015-2022 г.

## РЕЗУЛТАТИ

### Скринингови програми на Столична община

РМЖ - 2015; 2016; 2017; 2019; 2020-2021-2022 година

РП – 2018 година

ЦЖЖ - 2018/2019 година

### Обхват на програмите:

- Сектор „Образование“ - жени над 35-годишна възраст: педагогически и непедагогически състав;
- Сектор „Транспорт“;
- Столичен инспекторат;
- Комплекси за детско хранене, детски ясли, здравни кабинети, социални услуги, непедагогически състав.

През 2015 г. Столична община инициира и организира общински проект по „Скринингово изследване за рак на млечната жлеза (РМЖ) на жените от преподавателските колективи в общинските образователни институции на територията на Столична община“. Проектът е приет с Решение № 29/22.01.2015 г. на Столичния общински съвет за изпълнение в периода от 01.02.2015 г. до 30.06.2015 г. Целта на проекта е провеждането на скрининг за РМЖ сред рискови групи жени и създаване на успешен модел на профилактика и ранно диагностициране, който може да бъде използван като основа за мащабна национална програма. Програмата се реализира от 04.02.2015 г. до 30.06.2015 г. в партньорство с Българския форум на бизнес лидерите, БНТ, БНР и четири водещи лечебни заве-

- information and awareness campaign;
- electronic information system;
- screening register;
- safety rules, technology, ethical and legal standards, data protection;
- behavior of alert individuals;
- training of medical staff;

Even the best organized and well-resourced program can be ruined when people refuse to be screened!

## AIM

To review the data on the pilot screening organized and conducted by the municipal health care system (Sofia Municipality) with analysis and conclusions.

## MATERIALS AND METHODS

A documentary method was used. Report notes, reports and accounting data have been used, as well as data from the Sofia Municipality website for the period 2015-2022.

## RESULTS

### Screening programs of Sofia Municipality

breast cancer - 2015; 2016; 2017; 2019; 2020-2021-2022

prostate cancer – 2018

thyroid gland - 2018/2019

### Coverage of the Programs:

- „Education“ sector - women over 35: teaching and non-teaching staff;
- „Transport“ sector;
- Metropolitan Inspectorate;
- Child nutrition facilities, nurseries, health clinics, social services, non-teaching staff.

In 2015, the Metropolitan Municipality initiated and organized a municipal project on „Breast Cancer Screening (BCS) of Women from the Teaching Staff of Municipal Educational Institutions in the Territory of the Metropolitan Municipality“. The project was approved by Decision No. 29/22.01.2015 of the Sofia Municipal Council for implementation in the period from 01.02.2015 to 30.06.2015. The aim of the project is to conduct screening for breast cancer among women at risk and to create a successful model of prevention and early diagnosis that can be used as a basis for a large-scale national program. The program has been conducted from 04.02.2015 to 30.06.2015 in partnership with the Bulgarian Business Leaders Forum, BNT, BNR

дения на територията на Столична община: Първа САГ-БАЛ „Света София“ ЕАД; Първа МБАЛ; ВМА; СБАЛО.

Финансирането на проекта е в размер до 350 000 лв., осигурени от бюджета на Столична община за 2015 година.

Прегледани и изследвани са 5179 жени - учители от общинските училища и детски градини, на възраст между 35 и 60 години. Целевата група е подбрана съобразно становището на медицинските специалисти за най-рискова група - жени над 35-годишна възраст. В проекта са включени следните дейности: провеждане на информационна кампания сред целевата група, разработване на график за провеждане на прегледите, провеждане на самите прегледи, отчет и обобщаване на резултатите. Информационната кампания е проведена с подкрепата на медийни партньори и включва излъчване на радиосообщения и телевизионни клипове, разпространение на информационни брошури и организиране на медийни събития за представяне на проекта и резултатите от него.

Графиците на заявките за преглед са изготвени от координатори в районните администрации. Целевата група е разпределена на териториален принцип, съобразно местоположението на общинските училища и детски градини. Изпълнението на графиците се осъществява с помощта на координатори в лечебните заведения.

Общият брой на жените, заявили желание за скринингово изследване за РМЖ през 2015г., е 6878. От тях 5179 жени, т.е. 75,30% са преминали клиничен преглед и ултразвуково изследване на млечните жлези. По медицински показания на 402 от тях е извършена рентгенова мамография.

Резултатите от скрининга показват, че при 3908 жени не са установени патологични отклонения, т.е. това са клинично здрави лица. При останалите 1271 жени са констатирани болестни изменения, както следва:

- заболявания с доброкачествен характер – 1241 бр.;
- суспектни рентгенови данни за злокачествено новообразование – 28 бр., от тях хистологично доказан рак на млечната жлеза – 8 бр. (по данни от Националния раков регистър към 21.08.2015 г.).

В голямата си част жените, които са отговаряли на условията на програмата, са се отзовали на кампанията – над 75%, което е показател за ефективността на пилотния скринингов проект. Срещу относително неголям бюджет от 207 160 лева са извършени прегледи на 5179 жени.

Подобни програми са провеждани и през 2016, 2017, 2019, 2020-2022 г. (COVID-19 пандемия).

Партньори в реализирането на програмата за РМЖ за 2022 г. са следните общински лечебни заведения:

- Първа специализирана акушеро-гинекологична болница за активно лечение „Света София“ ЕАД;
- Втора специализирана акушеро-гинекологична болница за активно лечение „Шейново“ ЕАД;

and four leading medical institutions in the territory of Sofia Municipality.

The financing of the project is up to BGN 350 000, provided by the budget of Sofia Municipality for 2015.

5179 female teachers from municipal schools and kindergartens, aged between 35 and 60 years, were examined and surveyed. The target group was selected according to the opinion of medical professionals for the highest risk group - women over 35 years of age. The project includes the following activities: conducting an information campaign among the target group, developing a schedule for the examinations, conducting the examinations themselves, reporting and summarizing the results. The information campaign was carried out with the support of media partners and included broadcasting of radio and TV coverage, distribution of information brochures and organization of media events to showcase the project and its results.

The schedules of those requesting a check-up are prepared by coordinators in the district administrations. The target group is allocated territorially according to the location of municipal schools and kindergartens. The implementation of the schedules is carried out with the help of coordinators in the health facilities.

The total number of women who requested to be screened for breast cancer in 2015 was 6878. Of these, 5179 women i.e. 75.30% underwent clinical examination and breast ultrasound. On medical indication, 402 of them underwent X-ray mammography.

The results of the screening showed that in 3908 women no pathological abnormalities were found, i.e. these were clinically healthy individuals. The remaining 1271 women were found to have disease abnormalities as follows:

- diseases of benign nature - 1241;
- X-ray findings of malignant neoplasm - 28, of which histologically confirmed breast cancer - 8 (according to the National Cancer Registry as of 21.08.2015).

For the most part, women who were eligible for the program participated in the campaign - over 75%, which is an indicator of the effectiveness of the pilot screening project. With a relatively small budget of 207 160 BGN, 5179 women were screened.

Similar programs were conducted in 2016, 2017, 2019, 2020-2022 (COVID-19 pandemic).

Partners in the implementation of the breast cancer program for 2022 are the following municipal health facilities:

- First Specialized Obstetrics and Gynecology Hospital for Active Treatment „St. Sofia“ JSC;
- Second Specialized Obstetrics and Gynecology Hospital for Active Treatment „Sheinovo“ JSC;

- Университетска Първа многопрофилна болница за активно лечение „Св. Йоан Кръстител“ - София“ ЕАД;
- Четвърта многопрофилна болница за активно лечение - София“ ЕАД;
- Специализирана болница за активно лечение на онкологични заболявания „Проф. Д-р Марин Мушмов” ЕООД;
- Диагностично-консултативен център VIII - София“ ЕООД;
- Диагностично-консултативен център XI - София“ ЕООД;
- Диагностично-консултативен център XII - София“ ЕООД;
- Диагностично-консултативен център XIII - София“ ЕООД;
- Диагностично-консултативен център XIV- София“ ЕООД;
- Диагностично-консултативен център XVII - София“ ЕООД;
- Диагностично-консултативен център XXIV - София“ ЕООД;
- Диагностично-консултативен център XXV - София“ ЕООД.

Въпреки по-големия брой лечебни заведения, включени в скрининговата програма в сравнение с първите години, обхватът на жените е 46%.

С Решение № 151 на Столичния общински съвет от 15.03.2018 г. е приета „Програма на Столична община за скринингово изследване за рак на простатната жлеза на персонала на общинските транспортни дружества и на персонала от общинските образователни институции на територията на Столична община“, която се осъществи от 01.03.2018 г. до 30.06.2018 г. Програмата е реализирана в партньорство с шест лечебни заведения на територията на Столична община.

През 2018 г. са проведени прегледи на щитовидната жлеза. Прегледани са 2250 души. При 576 от прегледаните е установена някаква патология, с доброкачествен или злокачествен характер. В 21 случая е потвърдена хистопатологично онкологична диагноза. За тези прегледи е заплатена сумата от 101 000 лв.

Обхват на скрининговите изследвания

РМЖ		РП		ЩЖ	
г.	лева	г.	лева	г.	лева
2015	207 000 лв.	2018	82 000 лв.	2018	101 000 лв.
2016	166 000 лв.				
2017	282 000 лв.				
2019	210 000 лв.				
Общо	865 000 лв.				

- University First Multi-profile Hospital for Active Treatment „St. John the Baptist - Sofia“ JSC;
- Fourth Multi-profile Hospital for Active Treatment - Sofia“ JSC;
- Specialized Hospital for Active Treatment of Oncological Diseases „Prof. Dr. Marin Mushmov Ltd;
- Diagnostic and Consultative Centre VIII - Sofia Ltd;
- Diagnostic and Consultative Centre XI - Sofia“ Ltd;
- Diagnostic and Consultative Centre XII - Sofia“ Ltd;
- Diagnostic and Consultative Centre XIII - Sofia“ Ltd;
- Diagnostic and Consultative Centre XIV - Sofia“ Ltd;
- Diagnostic and Consultative Centre XVII - Sofia“ Ltd;
- Diagnostic and Consultative Centre XXIV - Sofia“ Ltd;
- Diagnostic and Consultative Centre XXV - Sofia“ Ltd.

Despite the higher number of facilities involved in the screening program compared to the early years, female coverage was 46%.

By Resolution No. 151 of the Sofia Municipal Council of 15 March 2018, the „Sofia Municipality’s Prostate Cancer Screening Program for the Staff of Municipal Transport Companies and the Staff of Municipal Educational Institutions on the Territory of the Sofia Municipality“ was adopted and implemented from 1st March 2018 to 30th June 2018.

Thyroid gland examinations were conducted in 2018. 2250 people were examined. In 576 of those examined was identified some form of pathology, benign or malignant in nature. In 21 cases, a histopathological oncological diagnosis was confirmed. The sum of BGN 101 000 was paid for these examinations.

Scope of the screening tests

Breast cancer		Prostate cancer		Thyroid gland	
year	BGN	year	BGN	year	BGN
2015	207 000 BGN	2018	82 000 BGN	2018	101 000 BGN.
2016	166 000 BGN				
2017	282 000 BGN				
2019	210 000 BGN				
Total	865 000 BGN				

На таблица 1 са представени обобщените данни за прегледаните, брой и дял на патологичните случаи от общия брой прегледани, брой и относителен дял на онкологичните диагнози спрямо броя прегледани.

**Таблица 1.** Брой прегледани, брой и дял на патологичните случаи от общия брой прегледани, брой и дял на онкологичните диагнози от прегледаните

Локализация	Общ брой прегледани	Патология	Патология като дял от прегледаните	Онкологична диагноза	Онкологична диагноза като дял от прегледаните
РМЖ	26263	5257	20%	138	0,53%
РП	1817	629	35%	19	1,05%
ЩЖ	2250	576	26%	21	0,93%
Общо	30330	6462	21%	178	0,6%

## ИЗВОДИ

- С неголям финансов ресурс, разпределен равномерно в периода 2015-2022 г., чрез скрининговите програми на Столична община, осъществени от общинските структури на здравеопазване, е постигнат значим за общественото здраве ефект, свързан със скрининга и ранната диагностика на социалнозначими заболявания, каквито са РМЖ, РП и заболяванията на щитовидната жлеза.
- Обхватът на прегледите е различен (36%-76%) при различните прегледи и варира както през годините, така и при различните локализации:
  - Мъжете (РП) са по-малко склонни да посещават профилактични прегледи;
  - При прегледите за РМЖ има намаляване на участие в течение на годините.
- Логистиката, комуникационната стратегия, отчитането на типичните информационни канали са от съществено значение за преодоляването на бариерите при съответните целеви групи, подлежащи на скрининг.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общинското здравеопазване в столицата доказва с организацията и осъществяването на скрининговите прегледи потенциала си да провежда местна политика, базирана на принципите на профилактика и ранна диагностика на заболяванията, с всички социално-икономически ефекти в дългосрочен план, що се касае до контингента, на който е работодател СО. Местната власт може с действията си по приложение на скринингови програми да допъл-

Table 1 summarizes the data regarding the number of examined cases, the number and proportion of pathological cases out of the total number of examined cases, the number and relative proportion of oncological diagnoses in relation to the number of examined cases.

**Table 1.** Number screened, number and proportion of pathological cases out of total screened, number and proportion of cancer diagnoses out of total screened

Localization	Total number of the screened	Pathology	Pathology as a proportion of the screened	Diagnosed with cancer	Diagnosed with cancer as a proportion of the screened
breast cancer	26263	5257	20%	138	0,53%
prostate gland cancer	1817	629	35%	19	1,05%
thyroid gland	2250	576	26%	21	0,93%
Total	30330	6462	21%	178	0,6%

## INFERENCE

- With a small financial resource, distributed evenly in the period 2015-2022, through the screening programs of the Metropolitan Municipality, implemented by the municipal health structures, a significant public health effect has been achieved related to the screening and early diagnosis of socially important diseases, such as breast cancer, prostate cancer and thyroid gland diseases.
- The extent of screening varied (36%-76%) between screening examinations and varied both between years and between localizations:
  - Men (prostate cancer) are less likely to attend preventive check-ups;
  - There is a decrease in participation in breast cancer screenings over the years.
- Logistics, communication strategy, consideration of typical information channels are essential to overcome the barriers regarding the screening of the respective target groups.

## CONCLUSIONS

The municipal health service in the capital proves with the organization and implementation of screening examinations its potential to implement a local policy based on the principles of prevention and early diagnosis of diseases, with all the socio-economic effects in the long term, as far as the contingent of which the SO is the employer is concerned. Efforts on a regional scale from the local governments to implement screening

ва националните усилия за това. На национално (популационно ниво) е необходима Национална скринингова програма с Национален скринингов регистър. Липсата на такива е сериозно предизвикателство и препятствие за осъществяване на профилактика, респективно скрининг и ранна диагностика на национално ниво.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Комисия на европейските общности. Съобщение на Комисията до Съвета, Европейския парламент, Европейския икономически и социален комитет и Комитета на регионите: Прилагане на Препоръката на Съвета от 2 декември 2003г. относно онкологичния скрининг (2003/878/ЕО), COM(2009)291 окончателен. Брюксел, 24.6.2009; <http://ec.europa>
2. Препоръка на Съвета от 2 декември 2003 г., относно онкологичния скрининг (2003/878/ЕО; ОВ L 327,16.12.2003г., стр.34)
3. Global strategy for prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2000 ([http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA53/ResWHA53/17.pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA53/ResWHA53/17.pdf), accessed 3 November 2014).
4. Resolution EUR/RC61/12. Action plan for implementation of the European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2012-2016. In: Sixty – first session of the Regional Committee for Europe, Baku, Azerbaijan 12-15 September 2011. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2011 ([http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0003/147729/wd12E\\_NCDs111360revision.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0003/147729/wd12E_NCDs111360revision.pdf?ua=1), accessed 3 Nov. 2014)
5. Rose PW et al. , Explaining variation in cancer survival between 11 jurisdictions in the International Cancer Benchmarking Partnership: a primary care vignette survey. ICBP Module 3 Working Group\*; ICBP Module 3 Working Group. *BMJ Open*. 2015 May 27;5(5):e007212. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007212. PMID: 26017370 [PubMed]
6. JD van Wijngaarden JD, Scholten GR, van Wijk KP. Strategic analysis for health care organizations: the suitability of the SWOT-analysis. *Int J Health Plann Manage*. 2012 Jan-Mar;27(1):34-49. doi: 10.1002/hpm.1032. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603842 [PubMed].

### Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Нигяр Джафер, дм  
Медицински университет - София  
ФОЗ, катедра „Здравна политика и мениджмънт“ ,  
ул. „Бяло море“ 8  
е-поща: [nigyar@abv.bg](mailto:nigyar@abv.bg)

### Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Nigyar Dzhafer, MD  
Department of Health Policy and Management Faculty of  
Public Health  
Medical University of Sofia  
e-mail: [nigyar@abv.bg](mailto:nigyar@abv.bg)

## УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА ОРГАНИЗАЦИЯТА И УПРАВЛЕНИЕТО НА ФИНАНСИРАНЕТО КАТО ФАКТОР ЗА ЗДРАВНАТА СИГУРНОСТ

Емилия Касова

Медицински институт на МВР

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Здравната сигурност е основен приоритет както на Европейския съюз, така и на всяка страна членка, поради това действа засилен общ координиран подход за противодействие на заплахите за живота и здравето на населението. Здравната политика на Съюза е разработена така, че да допълва националните политики, за да се гарантира, че всеки гражданин на ЕС ще получи достъп до качествено здравеопазване. С годините обаче се оказва, че здравната политика не е достатъчно ефективна, тъй като част от целите, заложен в стратегиите за здравна сигурност от 2003 г., 2008 г. и 2013г., остават неизпълнени.

**Цел:** Изследването има за цел да разгледа политиките на ЕС в областта на здравната сигурност, така че да може да се определят липсващите части от тях, които биха ги направили ефективни и ефикасни, а финансирането да води до подобряване качеството на живот на населението и до усъвършенстван модел на финансиране и управление на здравната система.

**Материал и методи:** Използвани са публикации по темата на статията, като са предложени авторски препоръки за усъвършенстване на здравния модел за развитие на сектора. Прилаганите основни методи са: анализ, синтез и обобщение на информацията; сравнителни и аналитични методи.

**Резултати и обсъждане:** Практическото усъвършенстване на организацията и управлението на финансирането в икономиката на здравеопазването се явява ключов фактор за повишаване на здравната сигурност на населението. Тъй като организационната и управленската промяна е стартирала още преди няколко години, резултатите показват, че се налага да бъдат набелязани необходимите мерки за подобряване на ефективността, качеството и достъпа до здравни услуги на населението, като се прилага екипен подход и етични отношения от служителите и ръководствата на лечебните заведения към пациентите.

**Заключение:** Осъществяването на избрания подход за развитие на икономиката на здравеопазването и на здравната сигурност на населението се нуждае от успешна организационна и управленска промяна, която да подобри значително здравната сигурност на населението, с последваща гъвкавост и ефективност на медицинските услуги и удовлетвореността на пациентите.

## IMPROVING THE ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF FUNDING AS A FACTOR FOR HEALTH SECURITY

Emilia Kasova

Medical Institute of the Ministry of the Interior

### ABSTRACT

**Introduction:** Health security is the main priority of the European Union and each member country, therefore a strengthened general coordinated approach is in place to counter life and health threats of the population. The health policy of the union is designed to complement national policies to ensure that every EU citizen has access to quality healthcare. Over the years, however, it turns out that the health policy is not effective enough, as some of the goals set in the health security strategies of 2003, 2008 and 2013 remain unfulfilled.

**Aim:** The research aims to review the EU policies in the field of health security, so that the missing parts of them can be determined, which would make them effective and efficient, and the funding to lead to an improvement in the quality of life of the population and to advanced model of financing and management of the health care system.

**Material and methods:** There are publications on the topic of the article used, and there are author's propositions for improving the health model for the development of the sector. The main methods applied are: analysis, synthesis and summary of information; comparative and analytical methods.

**Results and discussion:** The practical improvement of the organization and management of funding in the healthcare economy is a key factor for increasing the health security of the population. Since the organizational and management change started several years ago, the results show that the necessary measures to improve the efficiency, quality and access to health services of the population need to be identified in a relatively quick order, by applying a team approach and ethical relations by the employees and management staff of the medical institutions, with the patients.

**Conclusion:** The implementation of the chosen approach for the development of the economy of healthcare and the health security of the population needs a successful organizational and management change that will significantly improve the health security of the population, with subsequent flexibility and efficiency of medical services and patient satisfaction. The presented development of the

*Представеното развитие на системата на здравеопазване, както и на съвременен организационен и структурен модел за управление, биха допринесли за цялостното реализиране на устойчиво електронно здравеопазване.*

**Ключови думи:** усъвършенстване, организация, управление, финансиране, здравна сигурност, електронно здравеопазване

## ВЪВЕДЕНИЕ

„Здравната сигурност на обществото е система от норми, институции, дейности и отношения, целенасочени към максимално възможна равнопоставеност, в шансовете на гражданите за гарантиране на тяхното здраве, съответно на достъпа им до здравни услуги, с високо качество“(1). През последните десетилетия все повече фактори оказват влияние върху нивото на здравна сигурност. Част от най-сериозните предизвикателства са влошаване на качеството на живот, застаряване на населението, понижаване на здравния статус на по-голямата част от хората и др. В допълнение, трансграничните заплахи и нарастващият риск от финансов дефицит в националните здравни системи, допринасят за по-силно чувство на несигурност. ЕС се нуждае от нова политика за здравна сигурност, така че да може да се справи със съвременните предизвикателства. Здравната сигурност е основен приоритет както на Европейския съюз, така и на всяка страна членка, поради това действията засилен общ координиран подход за противодействие на заплахите за живота и здравето на населението. ЕС създава система, съдържаща всички тези елементи, но здравната сигурност остава проблем за всички държави членки и техните граждани. Здравната политика на Съюза е разработена така, че всеки гражданин на ЕС да получи достъп до качествено здравеопазване. С годините обаче се оказва, че не е достатъчно ефективна, тъй като част от целите, заложили в стратегиите за здравна сигурност от 2003 г., 2008 г. и 2013 г., остават неизпълнени.

## ЦЕЛ

Изследването има за цел да разгледа политиките на ЕС в областта на здравната сигурност, така че да може да се определят липсващите части от тях, които биха ги направили ефективни и ефикасни, а финансирането да води до подобряване качеството на живот на населението и до нов усъвършенстван модел на финансиране и управление на здравната система.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвани са публикации по темата на статията, като са предложени авторови препоръки за усъвършенстване на здравния модел за развитие на сектора. Прилаганите основни методи са: анализ, синтез и обобщение на информацията; сравнителни и аналитични методи.

*healthcare system, as well as a modern organizational and structural management model, would contribute to the overall realization of sustainable electronic healthcare.*

**Key words:** improvement, organization, management, financing, health security, electronic health care

## INTRODUCTION

„The health security of the society is a system of norms, institutions, activities and relations, aimed at the maximum possible equality, in the chances of the citizens to guarantee their health and respectively their access to high quality health services“(1). In recent decades, more and more factors have influenced the level of health security. Some of the most serious challenges are the deterioration of the quality of life, the aging of the population, the lowering of the health status of the majority of people, etc. In addition, cross-border threats and the growing risk of financial deficits in national health systems contribute to a stronger sense of insecurity. The EU needs a new health security policy so that it can deal with modern challenges. Health security is the main priority of the European Union and each member country, therefore a strengthened common coordinated approach is in place to counter life and health threats of the population. The EU is creating a system containing all these elements, but health security remains a problem for all member states and their citizens. The health policy of the Union has been developed so that every citizen of the EU gets access to quality health care. Over the years, however, it turns out that it is not effective enough, as part of the goals set in the health security strategies of 2003, 2008 and 2013 remain unfulfilled.

## AIM

The research aims to review the EU policies in the field of health security, so that the missing parts of them can be determined, which would make them effective and efficient, and the funding to lead to an improvement in the quality of life of the population and to advanced model of financing and management of the health care system.

## MATERIAL AND METHODS

There are publications on the topic of the article used, and there are author's propositions for improving the health model for the development of the sector. The main methods applied are: analysis, synthesis and summary of information; comparative and analytical methods.



## Съвременни предизвикателства в здравеопазването

Здравето на хората трябва да бъде сред приоритетите на правителствата в наши дни. Това се налага поради динамиката на средата, а политиките в областта на общественото здраве е необходимо да се променят така, че да отговарят на новите предизвикателства. Независимо от това, че здравната сигурност е основен приоритет на ЕС, тя е изправена пред глобални проблеми, които се увеличават. Това е свързано и с провеждането на здравна политика у нас, която досега е съпътствана с четири здравни програми за гарантиране на високо ниво на здравна сигурност (2003 г., 2008 г., 2013 г., 2021). Важна особеност е финансирането на програмите, с което се улесняват и подпомагат страните членки да изградят необходимия потенциал за справяне със заплахите за здравето на населението. Всички тези съвременни предизвикателства на здравната сигурност в ЕС са относими и към държавите членки, но във всяка страна те се проявяват и имат своите специфики и особености.

Проектът на разработване на усъвършенстван модел за финансиране и управление на здравната система се основава на **ситуационен и SWOT анализ на здравната система в Република България**. Ситуационният анализ за здравната система в Република България няма да бъде пълен, ако не се анализират вътрешните и външните фактори в подкрепа на здравната реформа (3) – силни и слаби страни, както и възможностите и заплахите за осъществяването ѝ.

**Таблица 1. SWOT анализ на здравната система в Република България**

<b>СИЛНИ СТРАНИ</b>	<b>СЛАБИ СТРАНИ</b>
<p><b>Вътрешни фактори</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие на административен, изпълнителен и научен капацитет за функциониране на здравната система и провеждане на реформа;</li> <li>• Добре развита здравна мрежа, покриваща цялата страна;</li> <li>• Осигуреност с висши медицински кадри над средната за страните членки на ЕС с добра квалификация;</li> <li>• Добре развита система на медицинско образование.</li> </ul>	<p><b>Вътрешни фактори</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Много на брой лечебни заведения при липсата на категоризация и индикативни стандарти;</li> <li>• Недостатъчна осигуреност на здравната система с финансови средства;</li> <li>• Неефективно използване на предоставените финансови ресурси;</li> <li>• Недостатъчна информираност на гражданите за правата и задълженията им;</li> <li>• Недостатъчен обем на профилактичната дейност;</li> <li>• Затруднен достъп до качествени здравни услуги;</li> <li>• Слабо използване на природните ресурси за лечебна и рехабилитационна дейност;</li> <li>• Нерегламентирани практики;</li> <li>• Незадоволително състояние на системата за следдипломно и продължаващо обучение на кадрите в здравеопазването;</li> <li>• Неефективна координация между отделните структурни звена в системата и недобро управление на болниците;</li> <li>• Слабости и несъответствия в законодателната и нормативната база;</li> <li>• Недостатъчно и слабо ефективно междусекторно сътрудничество;</li> <li>• Липсва съвременна интегрирана система за ефективен обмен на информация в системата на здравеопазването</li> </ul>

## Contemporary challenges in healthcare

People's health should be among the priorities of governments these days. This is necessary due to the dynamics of the environment, and the policies in the field of public health need to be changed in such a way that they respond to the new challenges. Regardless of the fact that health security is the main priority of the EU, it is faced with global problems that are increasing, which is related to the implementation of a health policy in our country, which has so far been accompanied by four health programs to guarantee a high level of health security (2003, 2008, 2013, 2021). An important feature is the financing of the programs, which facilitate and support the member countries to build the necessary potential to deal with threats to the health of the population. All these modern challenges to health security in the EU are also applicable to the member states, but in each country they manifest themselves and have their own specificities and peculiarities.

The project of developing an advanced model for financing and managing the healthcare system is based on a **situational and SWOT analysis of the healthcare system in the Republic of Bulgaria**. The situational analysis of the health system in the Republic of Bulgaria will not be complete if the internal and external factors in support of the health reform (3) are not analyzed - strengths and weaknesses, as well as the opportunities and threats for its implementation.

<p><b>ВЪЗМОЖНОСТИ</b></p> <p><b>Външни фактори</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишаване информираността на ползващите здравни услуги;</li> <li>• Включване в европейската здравна система;</li> <li>• Планиране и осигуряване по вид дейности в дългосрочен период, съобразно потребностите на населението от определена здравна помощ;</li> <li>• Рационализиране възможностите за специализация и продължаващо обучение на изпълнителите на медицинска помощ;</li> <li>• Използване на благоприятните географски климатични условия за развитие на балнеологията и лечебния туризъм;</li> <li>• Използване фондовете на ЕС за постигане целите на реформата;</li> <li>• Развитие на дейностите, свързани с долекуване, рехабилитация и грижи за възрастни хора;</li> <li>• Разширяване възможностите на здравната система за реагиране при кризисни ситуации;</li> <li>• Въвеждане на електронно здравеопазване.</li> </ul>	<p><b>ЗАПЛАХИ</b></p> <p><b>Вътрешни фактори</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Застаряващо население;</li> <li>• Намаляване на специалистите от определени специалности, между които анестезиология и интензивно лечение, патоанатомия, неонатология, психиатрия и клинична лаборатория;</li> <li>• Намаляване броя на медицинските сестри – два пъти по-нисък от съответния показател за страните от ЕС;</li> <li>• Недостатъчност на средствата за обновяване и поддържане на материално-техническата база и за снабдяване със съвременна медицинска апаратура и техника;</li> <li>• Недофинансиране на здравната система;</li> <li>• Опасност от евентуално възникване и разпространение на епидемии и пандемии;</li> <li>• Опасност от евентуално възникване на екологични кризи и катастрофи в страната и извън нея.</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Table 1. SWOT analysis of the healthcare system in the Republic of Bulgaria*

<p><b>STRENGTHS</b></p> <p><b>Internal factors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Availability of administrative, executive and scientific capacity for the functioning of the health system and implementation of the reform;</li> <li>• Well-developed health network covering the entire country;</li> <li>• Provision of senior medical personnel above the average for EU member states with good qualifications;</li> <li>• Well-developed system of medical education.</li> </ul>	<p><b>WEAK SIDES</b></p> <p><b>Internal factors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A large number of medical facilities in the absence of categorization and indicative standards;</li> <li>• Insufficient provision of the health system with financial means;</li> <li>• Inefficient use of the provided financial resources;</li> <li>• Insufficient awareness of citizens about their rights and obligations;</li> <li>• Insufficient volume of the preventive activity;</li> <li>• Difficult access to quality health services;</li> <li>• Poor use of natural resources for medical and rehabilitation activities;</li> <li>• Unregulated practices;</li> <li>• Unsatisfactory state of the system for post-graduate and continuing education of health care personnel;</li> <li>• Inefficient coordination between the individual structural units in the system and poor management of the hospitals;</li> <li>• Weaknesses and inconsistencies in the legislative and normative base;</li> <li>• Insufficient and poorly effective intersectoral cooperation;</li> <li>• There is a lack of a modern integrated system for effective information exchange in the healthcare system.</li> </ul>
<p><b>OPPORTUNITIES</b></p> <p><b>External factors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Increasing the awareness of the users of health services;</li> <li>• Inclusion in the European health system;</li> <li>• Planning and providing by type of activities in a long-term period, taking into account the needs of the population for certain health care;</li> <li>• Streamlining the possibilities for specialization and continuing education of medical care providers;</li> <li>• Using the favorable geographical and climatic conditions for the development of balneology and medical tourism;</li> <li>• Use of EU funds to achieve the goals of the reform;</li> <li>• Development of activities related to treatment, rehabilitation and care for the elderly;</li> <li>• Expanding the capabilities of the health system to respond to crisis situations;</li> <li>• Introduction of electronic healthcare.</li> </ul>	<p><b>THREATS</b></p> <p><b>Internal factors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aging population;</li> <li>• Reduction of specialists from certain specialties, including anesthesiology and intensive care, pathology, neonatology, psychiatry and clinical laboratory;</li> <li>• Reduction in the number of nurses - twice lower than the corresponding indicator for EU countries;</li> <li>• Insufficiency of funds to renew and maintain the material and technical base and to supply modern medical equipment and technology;</li> <li>• Underfunding of the health system;</li> <li>• Danger of possible emergence and spread of epidemics and pandemics;</li> <li>• Danger of environmental crises and disasters in the country and abroad.</li> </ul>

Икономиката на здравеопазването е в риск и в условия на заплаха за осъществяване на здравната реформа, което е отражение на възможните негативни реакции на пациенти и на работещи в сферата на здравеопазването при промяна на статуквото, ограничаващо моментните им придобивки (4). Недофинансирането в здравеопазването поставя изискването за по-ефективно изразходване на средствата за здравеопазване и засилване на техния контрол, тъй като са ограничени финансови ресурси, с които здравната реформа може да бъде подкрепена (5). Всички досегашни стратегии решават частично в една или в друга степен предизвикателствата на финансирането в здравеопазването, което се оказва незаобиколим фактор за постигане на здравна сигурност на населението.

Изводът който се налага от гореизложеното е, че са прилагани различни модели, които с течение на времето се оказват погрешни или в най-добрия случай неуспешни. Затова предложението е за по-нататъшно реализиране на **работещ усъвършенстван модел**, който да използва максимално електронното здравеопазване и да постигне целта на истинската здравна реформа (6). При изпълнението на този **структурен модел** на Националната здравна система се използват силните страни и надграждането им, а слабите страни се игнорират или модифицират, така че да станат ефективни, което ще бъде съществен принос и за ЕС (7).

Изпълнението на **стратегическите цели и приоритети на Четвъртата национална здравна стратегия 2021-2030** е предвидено да се извърши с **цялостното и напълно реализирано електронно здравеопазване** у нас. В ход е разработване и внедряване в Националната здравно-информационна система (НЗИС) на иновативни решения, чрез които да се подпомогнат дейностите за профилактика и превенция на заболяванията, да се насърчава здравословният начин на живот, които да водят до повишаване на качеството на живота на населението (8). По този начин става възможно прилагането и на по-ефективни начини за организация и предоставяне на здравни услуги на гражданите. Очакваният резултат от предприеманите мерки е по-добро здравно състояние на населението и достигане на средноевропейското ниво на здравни показатели. Целта е да се постигне от една страна висока удовлетвореност на населението от здравеопазването и от друга, до финансово стабилна здравна система. Очакванията са да се увеличат публичните разходи, за сметка на намалени доплащания от пациентите. Също така да се увеличат разходите за профилактика, за сметка на разходите за лекарствени медикаменти. Проблем е равнопоставеността при използването на медицински услуги, с решаването на който ще се преодолее здравните неравенства. Това безспорно е възможност за икономическа оценка на влиянието на здравните технологии върху (квази) пазара на здравните услуги в България в период на здравна реформа (9). Основният приоритет на електронното здравеопазване е провеждането на цифрова трансформация и свързаност в здравния сектор, който да се основава на 3-те технологични стълба на цифрови технологии, а именно: използване на облачните технологии, развиване на безжичните комуникационни мрежи – 4/5G и масовост по внедряването на високоскоростни оптични мрежи за пренасяне на данни.

The economy of health care is at risk and in conditions of a threat to the implementation of the health reform, which is a reflection of the possible negative reactions of patients and workers in the field of health care, upon changing the status quo, limiting their immediate benefits (4). Underfunding in health care places the requirement for more effective spending of health care funds and strengthening of their control, since financial resources with which the health reform can be supported are limited (5). All current strategies partially solve to one degree or another the challenges of financing in health care, which turns out to be an unavoidable factor for achieving the health security of the population.

The conclusion that is necessary from the above is that various models were applied, which over time turned out to be wrong or, at best, unsuccessful. Therefore, the proposal is for the further implementation of a **working improved model** that will make maximum use of electronic healthcare and achieve the goal of true health reform (6). In the implementation of this **structural model** of the National Health System, strengths are used and built upon, and weaknesses are ignored or modified so that they become effective, which will be a significant contribution to the EU as well (7).

The implementation of the **strategic goals and priorities of the Fourth National Health Strategy 2021-2030** is planned to be carried out with the **comprehensive and fully realized electronic health care** in our country. The development and implementation of innovative solutions in the National Health Information System (NHIS) is in progress, through which to support activities for the prophylaxis and prevention of diseases, to promote a healthy lifestyle, which will lead to an increase in the quality of life of population (8). In this way, it becomes possible to implement more effective ways of organizing and providing health services to citizens. The expected result of the measures taken is to lead to a better health status of the population and reaching the average European level of health indicators. The goal is to achieve, on the one hand, high population satisfaction with healthcare and, on the other hand, a financially stable healthcare system. Expectations are to increase public spending at the expense of reduced patient co-payments. Also, to increase the costs of prevention, at the expense of the costs of medical drugs. Equity in the use of medical services is a problem, solving which will overcome health inequalities. This is undoubtedly an opportunity for an economic assessment of the impact of health technologies on the (quasi) market of health services in Bulgaria, in a period of health reform (9). The main priority of e-health care is the implementation of digital transformation and connectivity in the health sector, which should be based on the 3 technological pillars of digital technologies, namely: use of cloud technologies, development of wireless communication networks - 4/5G and mass the deployment of high-speed optical networks for data

Изпълнението на тази национална задача е невъзможно да се осъществи без да се приложи секторна Стратегия за електронно здравеопазване в Р България, която да обхваща периода 2021-2027 година, при това с изпълнение на план за действие. Развитието на електронното здравеопазване се извършва чрез интегрирана информационна система, свързваща в реално време информационните системи на институциите, имащи отношение към сферата на здравеопазването, т.е. Единната информационна система, изградена от Министерство на здравеопазването, да е свързана със съществуващите вече системи в различните институции (НЗОК, НОИ, НАП и др.) и доставчиците на здравни услуги (болници, практики в/извън болничната помощ и аптеки). По този начин ще се гарантира коректно приоритизиране и адекватност на здравната политика, оптимално и прозрачно финансиране на сектора на здравеопазване, каквото има в други страни по света (10). Ще се осигури бърз и точен обмен на информация между всички участници, което ще позволи следене на системата в реално време между всички участници и вземане на точни решения. Подобна информационна система и електронно здравеопазване имат положителен икономически ефект, спестявайки разходи от административни процедури чрез досегашните методи на комуникация и поставяне на правилното място на пациента в триадата медицина-етика-икономика (11).

Чрез използването на електронната здравна карта следва се оптимизира болничната помощ, като фокусът е главно в повишаване на нейната ефективност, което на практика означава преразглеждане на досегашния модел на финансиране на болниците и ново остойностяване на клиничните пътеки, така че да може да бъде диференцирано за всяка клинична пътека и въвеждане на коефициенти за тежест и съпътстващи заболявания. Електронната здравна карта е „вход“ за НЗИС и служи в реално време за контрол на извършените видове медицински дейности и определено ограничава извършването на потенциални злоупотреби. Пациентът също може да се възползва от тази електронна здравна карта, с достъпа до собственото си електронно медицинско досие, което също повишава контрола при изпълнението на медицинските услуги. Въведеното електронно пациентско досие, като част от НЗИС, издига на качествено ново ниво здравната система на Р България, с обществено достояние на информацията (12) и възможност за наличност и обмен на данни за пациента без значение на мястото, където той се намира, за (e-) електронни направления, рецепти, имунизации, прегледи, хоспитализации и дентално лечение. Чрез електронното досие на пациента се осигурява удобство на пациента като му се спестяват разходи и се дава възможност за проследяване от изпълнителите – доставчици на здравни услуги за напълно електронен обмен на информация между всички участници в системата. Поддържането на електронни регистри е друг важен фактор за систематизиране на информацията – било то за пациенти с определени заболявания, лечебни заведения, лекарства или медицински изделия. Налажително е интегриране в обща информационна система на вече съществуващите подобни регистри, а някои от тях – например на лечебните заведения, медицинските изделия,

transmission. The implementation of this national task is impossible without the implementation of a sectoral strategy for e-healthcare in the Republic of Bulgaria, covering the period 2021-2027, with the implementation of an action plan. The development of electronic health care is carried out through an integrated information system, connecting in real time the information systems of institutions related to the field of health care, i.e. The unified information system, built by the Ministry of Health, to be connected to the already existing systems in the various institutions (NHOC, NOI, NA, etc.) and the providers of health services (hospitals, practices in/out of hospital care and pharmacies. In this way, the correct prioritization and adequacy of the health policy will be guaranteed, optimal and transparent financing of the health care sector, as it is in other countries in the world (10), ensuring a quick and accurate exchange of information between all participants, which will allow monitoring of the system in real time between all participants and making accurate decisions. Such an information system and electronic healthcare have a positive economic effect, saving costs from administrative procedures through the current methods of communication and placing the patient in the right place in the medicine-ethics-economics triad (11).

Through the use of the electronic health card, hospital care should be optimized, with the main focus being on increasing its efficiency, which practically means reviewing the current model of hospital financing and a new valuation of clinical pathways, so that it can be differentiated for each clinical pathway and introduction of coefficients for severity and concomitant diseases. The electronic health record is an „entrance“ to the NHIS and serves in real-time to control the types of medical activities performed and definitely limits potential abuses. The patient can also benefit from this electronic health card, with access to his own electronic medical record, which also increases control over the implementation of medical services. The introduced electronic patient file, as part of the NHIS, raises the health system of the Republic of Bulgaria to a qualitatively new level, with public domain of the information (12) and the possibility of availability and exchange of data for the patient, regardless of the place where he is located. for (e-) electronic referrals, prescriptions, immunizations, examinations, hospitalizations and dental treatment. The electronic patient record provides convenience to the patient by saving costs and enabling tracking by contractors - healthcare providers for a fully electronic exchange of information between all participants in the system. Maintaining electronic registers is another important factor for systematizing information - be it for patients with certain diseases, medical facilities, medicines or medical devices. It is imperative to integrate the already existing similar registers into a general information system, and some of them - for example, of medical facilities, medical devices, through web portals - should

чрез уеб портали да са публично достъпни. Началото на това електронно здравеопазване е поставено още в третата здравна стратегия, но в четвъртата то трябва да докаже своята ефективност и ефикасност и да бъде финализирано.

НЗИС се изгражда на основата на Договор за безвъзмездна финансова помощ от 2017 г. по проект „Доизграждане на Националната здравно-информационна система – етап 1 и етап 2“ с бенефициент Министерството на здравеопазването, с финансовата подкрепа на Оперативна програма „Добро управление“ и на европейските структурни фондове (2). Целите, които са поставени с цялостното внедряване на НЗИС, са наистина амбициозни, тъй като се очаква да имат значителен положителен ефект и да намерят решение здравни проблеми, които са трупани с десетилетия и не са решавани досега. Реализирането на първите два паралелни етапа от изграждането на НЗИС обхваща всички участници и основни потоци информация в сектор „Здравеопазване“, за да бъде реализиран продукт по отношение на електронното здравеопазване, включващ електронен здравен запис (пациентско досие); електронни рецепти (е-рецепти), електронни направления (е-направления) и единен здравно-информационен портал. Целта на здравно-информационния портал е да осигурява публична информация, медицински статистики, достъп до публична информация от регистрите в сектор „Здравеопазване“, както и контролиран достъп на гражданите и потребителите на медицински услуги до техните персонални електронни здравни записи (пациентски досиета), включително и история на издадени е-рецепти и е-направления. Паралелно с разработката и внедряването на НЗИС са централизиранни и електронизирани всички ключови регистри в сектор „Здравеопазване“, които се поддържат както от Министерството на здравеопазването, така и от други отговорни институции и организации, които имат съответните нормативни правомощия. Интегрирането на централизираните регистри с НЗИС дава възможност да се въведат множество автоматизирани валидации и контроли на различните стъпки от процесите в сектор „Здравеопазване“. НЗИС би трябвало да има две основни посоки на развитие - външна, предназначена за потока от информация към пациентите и доставчиците на здравни услуги и вътрешна - за нуждите на лечебното заведение и общуването на служителите от различните йерархични нива, за реализиране на услугите и продуктите, които се предлагат. Вътрешната посока не е напълно реализирана, а само обратна връзка за запитвания. Лечебното заведение има локална информационна система, която в бъдеще може да се интегрира с НЗИС.

Целесъобразно е насоките за усъвършенстване на модела на здравната система да са насочени към: изграждане на системи за автоматизиране и дигитализиране на управленския процес (чрез НЗИС) и повишаване на подготовката на доставчиците на здравни услуги от различните управленски структури. Познаването на управленските технологии и приложението на електронното здравеопазване са в пряка връзка с повишаване на ефективността и качеството на здравните услуги, чрез дигитална трансформация на здравната система и повишаване на здравната сигурност (13, 14)

be publicly accessible. The beginning of this electronic health care was already set in the third health strategy, but in the fourth it must prove its effectiveness and efficiency and be finalized.

The NHIS is being built on the basis of a 2017 Grant Agreement under the project „Continuing the National Health Information System - Stage 1 and Stage 2“ with the beneficiary the Ministry of Health, with the financial support of the Operational Program a „Good governance“ and of the European Structural Funds (2). The goals that have been set with the overall implementation of NHIS are truly ambitious, as they are expected to have a significant positive effect and to find a solution to health problems that have been accumulating for decades and have not been solved until now. The implementation of the first two parallel stages of the construction of the NHIS covers all participants and main information flows in the „Healthcare“ sector, in order to realize a product in terms of electronic health care, including an electronic health record (patient file); electronic prescriptions (e-prescriptions), electronic referrals (e-referrals) and a unified health information portal. The purpose of the health information portal is to provide public information, medical statistics, access to public information from the registers in the „Healthcare“ sector, as well as controlled access of citizens and users of medical services to their personal electronic health records (patient files), including and history of issued e-prescriptions and e-referrals. In parallel with the development and implementation of the NHIS, all key registers in the „Health“ sector, which are maintained both by the Ministry of Health and by other responsible institutions and organizations that have the relevant regulatory powers, have been centralized and computerized. The integration of the centralized registers with the NHIS makes it possible to introduce multiple automated validations and controls of the various steps of the processes in the „Healthcare“ sector. NHIS should have two main directions of development - external, intended for the flow of information to patients and providers of health services, and internal, for the needs of the medical institution and the communication of employees from different hierarchical levels, for the realization of the services and products that are offered. The internal direction is not fully implemented, only a backlink for inquiries. The medical facility has a local information system, which in the future can be integrated with the NHIS.

It is expedient that the guidelines for improving the model of the health system are aimed at: building systems for automating and digitizing the management process (through NHIS) and increasing the training of health service providers from the different management structures. Knowledge of management technologies and the application of electronic health care are directly related to increasing the efficiency and quality of health services, through digital transformation of the health system and increasing health security (13, 14)

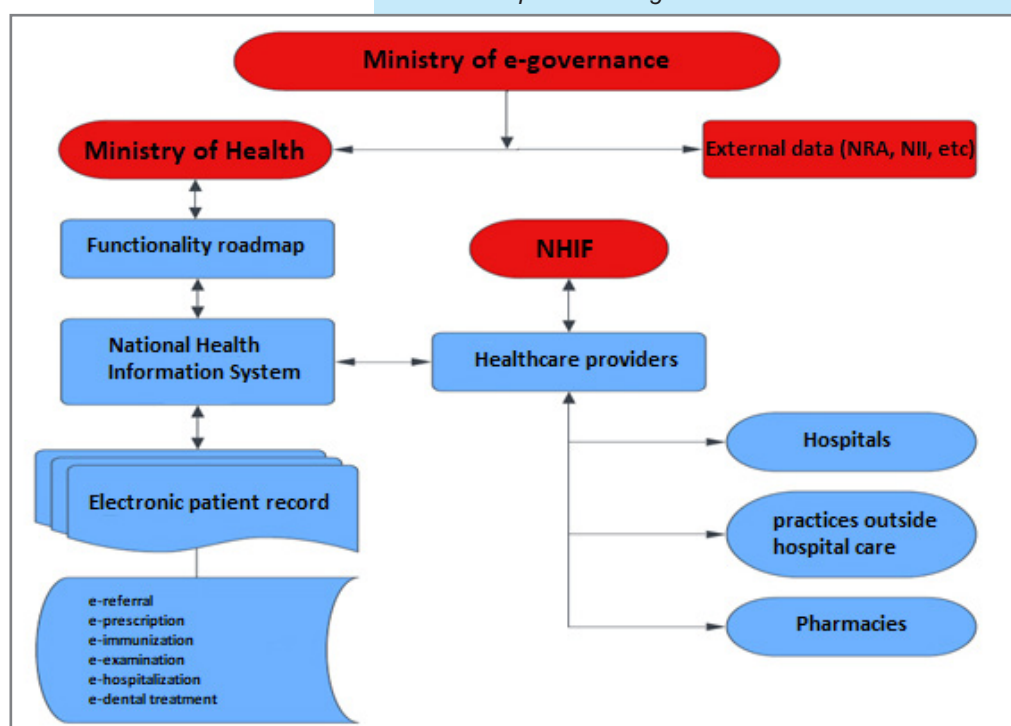
Вариант на модел за автоматизиране и дигитализиране на Националната здравна система в Р България е представен на фиг. 1.

A variant of the model for the automation and digitization of the National Health System in the Republic of Bulgaria is presented in fig. 1.

Фиг. 1. Структурна схема на електронното здравеопазване в Р България



Fig. 1. Structural diagram of electronic health care in the Republic of Bulgaria



Независимо от предимствата, които дава автоматизирането и дигитализирането на Националната здравна система, т.е. т.нар. „електронно здравеопазване“ чрез координацията на Министерството на електронното управление, окончателното решение принадлежи на компетентните хора, които правят избора между предложените възможни варианти за действие. Слабостите и нерешените проблеми при електронното здравеопазване биха се решили с усъвършенстването на основни проблемни места, които да доведат до очакваните резултати.

#### Предвижданите резултати са:

- Подобряване на слабата връзка и координация между първичната медицинска помощ (личните лекари), специализираната извънболнична помощ (ДКЦ, поликлиники и др. медицински центрове), болничната и спешната помощ;
- Електронното здравеопазване би оптимизирало ангажирането на огромния човешки ресурс за администриране на дейността и бюрократия на НЗОК;
- Наблюдаваните обезпокоителни тенденции, като ръст на хоспитализациите и увеличаващите се разходи за тях, показва засилващата се неефективност на функциониране на системата на здравеопазване, като би могло да се промени съотношението на разходите за хоспитализации и профилактика, чрез увеличаване на финансирането за профилактичните прегледи и строг контрол на разходите за хоспитализации;
- Този структурен модел е нов подход за въвеждане на относително по-ниска цена на досегашния модел на здравно осигуряване, основан главно на държавнобюджетно финансиране на здравеопазването. Става възможно да се обосноват източниците на финансиране в здравеопазването, като се мотивират по нов начин направленията за изразходването им и аналитично да се докаже, че не може да има неограниченост на свободен достъп до медицинска помощ;
- Клиничните пътеки могат да се превърнат в механизъм не само за финансиране на здравните услуги, но и да са регулатор на качеството им;
- Друго направление за подобряване на здравното осигуряване и на качеството на здравните услуги е свързано с усъвършенстване подготовката на организите за управление и повишаване на квалификацията на здравните специалисти от здравните структури.

„Недофинансирането в здравеопазването“ е в резултат на недостига на публични финансови средства, които така или иначе не достигат, тъй като по принцип се залагат недостатъчно. Ако за Европа се отделят 6.9 % спрямо БВП на една страна, то у нас от 50 години се отделят 2 пъти по-малко. Именно поради тази основна причина здравната система е хронично недофинансирана, което се дължи както на управлението на тези средства, така и контрола над тях. В здравната система съществуват заинтересовани страни с лични и корпоративни интереси и затова всеки опит да се извършва контрол се блокира веднага.

Regardless of the advantages that the automation and digitization of the National Health System gives, i.e. the so-called „electronic healthcare“, through the coordination of the Ministry of e-governance, the final decision belongs to the competent people who make the choice between the proposed possible options for action. Weaknesses and unsolved problems in electronic health care would be solved by improving the main problem areas that would lead to the expected results.

#### The expected results are:

- Improving the weak connection and coordination between primary medical care (personal doctors), specialized outpatient care (DCC, polyclinics, and other medical centers), hospital and emergency care;
- Electronic healthcare would optimize the engagement of the huge human resource for the administration of the activity and bureaucracy of the NHIF;
- The disturbing trends observed, such as the growth of hospitalizations and the increasing costs for them, show the increasing ineffectiveness of the functioning of the health care system, and the ratio of costs for hospitalizations and prevention could change, through increasing funding for preventive examinations and strict control of costs for hospitalizations;
- This structural model is a new approach to introduce a relatively lower cost of the current model of health insurance, based mainly on the state budget financing of health care. It becomes possible to justify the sources of financing in health care, by motivating in a new way the directions for their expenditure and to analytically prove that there cannot be unlimited free access to medical care;
- Clinical paths can turn into a mechanism not only for financing health services, but also to be a regulator of their quality;
- Another direction for improving health insurance and the quality of health services is related to improving the training of management bodies and increasing the qualification of health specialists from health structures.

„Underfunding in health care“ is the result of the lack of public financial resources, which are not enough anyway, as they are generally under-dedicated. If 6.9% of the GDP of one country is allocated to Europe, then in our country for 50 years, 2 times less has been allocated. It is for this main reason that the healthcare system is chronically underfunded, which is due to both the management of these funds and their control. In the healthcare system there are interested parties with personal and corporate interests and therefore any attempt to control is immediately blocked.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осъществяването на избрания подход за развитие на икономиката на здравеопазването и на здравната сигурност на населението се нуждае от успешна организационна и управленска промяна, която да подобри значително здравната сигурност на населението, с последваща гъвкавост и ефективност на медицинските услуги и удовлетвореността на пациентите. Представеното развитие на системата на здравеопазване, както и на съвременен организационен и структурен модел за управление, биха допринесли за цялостното реализиране на устойчиво електронно здравеопазване.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Борисов, В. Здравен мениджмънт с основи на здравната политика, Филвест, София, 2003, 7-9  
Borisov, V. Health management with foundations of health policy, Philvest, Sofia, 2003, 7-9
2. Национална здравно-информационна система, <https://his.bg/>  
National health information system, <https://his.bg/>
3. Борисов В. и колектив, Ново обществено здравеопазване, два тома, 1998, 56-60  
Borisov V. and team, New public health care, two volumes, 1998, 56-60
4. Борисов В., Здравната реформа на кръстопът – хаос или мениджмънт, 2008, 12-15  
Borisov V., Health reform at the crossroads - chaos or management, 2008, 12-15
5. Гладилев, С., Делчева, Е. Икономика на здравеопазването, София, Принцепс, 2009, 179  
Gladilov, S., Delcheva, E. Health care economics, Sofia, Princesps, 2009, 179
6. Диманов, Ц. Финансиране на здравните системи по света, 2016, 9-10.  
Dimanov, Ts. Financing the health systems around the world, 2016, 9-10
7. Кочитов, Г., Генов, С. Здравната политика и нейните стратегически приоритети в условията на продължаваща реформа, Здравен мениджмънт, 5/6, 2008, 17-20.  
Kochitov, G., Genov, S. Health policy and its strategic priorities in conditions of ongoing reform, Health Management, № 5/6, 2008, 17-20
8. МакКий, М., Мортенсън, Д., Сауто-Арс, Р. Цолова, С., Сухрке, М. Принос на здравеопазването към икономиката на Европейския съюз, 2005, 71-73.  
McKee, M., Mortenson, D., Sauto-Ars, R. Tsoлова, S., Suhrke, M. Contribution of healthcare to the economy of the European Union, 2005, 71-73
9. Стойчева, М. Здраве и качество на живот – съвременни измерения, приоритети и тенденции в здравната политика на Република България в условията на европейска интеграция, 2011, 65-67  
Stoicheva, M. Health and quality of life - modern dimensions, priorities and trends in the health policy of the Republic of Bulgaria in the conditions of European integration, 2011, 65-67

### Адрес за кореспонденция:

Емилия Касова, дм  
Медицински институт на МВР, София  
е-поща: [kasova@abv.bg](mailto:kasova@abv.bg)

## CONCLUSION

The implementation of the chosen approach to the development of the economy of health care and the health security of the population needs a successful organizational and management change that will significantly improve the health security of the population, with subsequent flexibility and efficiency of medical services and the satisfaction of the patients. The presented development of the health care system, as well as a modern organizational and structural management model, would contribute to the overall realization of sustainable electronic health care.

10. Салчев, П. Икономическа оценка на влиянието на здравните технологии върху (квази) пазара на здравните услуги в България в периода на реформа, Българска академия на науките, Институт за икономически изследвания, София, 2014, 21-25.  
Salchev, P. Economic evaluation of the impact of health technologies on (quasi)the market of health services in Bulgaria during the reform period, Bulgarian Academy of Sciences, Institute for Economic Studies, Sofia, 2014, 21-25
11. Диманов, Цв. Финансиране на здравните системи по света, София, 2016. <https://www.privatehospitals.eu/news/>  
Dimanov, Tsv. Financing of health care systems around the world, Sofia, 2016, <https://www.privatehospitals.eu/news/>
12. Yaneva, R., Borisova, B. The place of the patient in the triangle medicine-ethics-economy, Medical Meridians, No. 1/2, Sofia, 2012, с. 32-37  
Янева, Р., Борисова, Б. Мястото на пациента в триъгълника медицина-етика-икономика, Медицински меридиани, № 1/2, София, 2012, с. 32-37.
13. Yazov, K., „The public domain of information and its impact on security of Society“, Sofia, Military Academy „Georgi Stoykov Rakovski“, 2023, с. 82-89  
Язов, К. Общественото достойние на информацията и влиянието ѝ върху сигурността на обществото, София, Военна академия „Георги Стойков Раковски“, 2023, с. 82-89
14. Petev, B. Digital transformation of financial security, magazine National Security, No. 11, Victory Izdat, Sofia, 2022, 56-59.  
Петев, Б. Дигитална трансформация на финансовата сигурност, сп. Национална сигурност, 2022, 11: 56-59.
15. Petev, B. Threats to financial security, Journal Politics & Security, № 3, Plovdiv, 33-38.  
Petev, B. Threats to financial security, Journal Politics & Security, № 3, Plovdiv, 33-38.

### Address for correspondence:

Emilia Kasova, PhD  
Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs, Sofia  
e-mail: [kasova@abv.bg](mailto:kasova@abv.bg)



## ПРОУЧВАНЕ НАЛИЧИЕТО НА ЦИАНОТОКСИНИ, НУТРИЕНТИ И СЪСТАВ НА ФИТОПЛАНКТОННИ СЪОБЩЕСТВА В ЯЗОВИР „СТУДЕНА“ – 2017-2022

Вера Павлова, Мария Митрева, Весела Георгиева,  
Красимира Василева, Станимира Арсова, Милена  
Рачинска, Антоанета Лазарова, Цвета Георгиева

Национален център по обществено здраве и анализи

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Настоящата статия представлява обобщаване на данни от проведени проучвания в периода 2017-2022 г. на водни проби от яз. „Студена“ по отношение на видов състав, водораслови токсини и нутриенти.

**Цел:** Да се проследи в динамика състоянието на видовия състав, наличието на цианотоксини и нутриенти в проби от язовир „Студена“ за периода 2017 - 2022 г.

**Материал и методи:** Обобщени са данните от проведени проучвания на водни проби от яз. „Студена“ по отношение на видов състав, водораслови токсини и нутриенти в периода 2017-2022 г. Прилагани са хроматографски аналитичен метод (HPLC) и ELISA метод за определяне съдържанието на цианотоксини във водни проби от язовир „Студена“. Хидробиологичните анализи се базират на микроскопиране. Използвани са биологични атласи за видовото идентифициране и броителна камера на Burker. Химичните и хидробиологични методи са комбинирани с молекулярно генетични методи за идентификация с полимерната верижна реакция в реално време (qPCR) за ДНК анализ.

**Резултати:** Изследвани са 11 водни проби и проба от петно с цъфтеж, от които е установено наличие на микроцистини в две водни проби от 2020 г. (концентрация на микроцистин-LR 0,63 и 0,78 µg/l; микроцистин-RR 0,21 и 0,10 µg/l; микроцистин -YR 0,10 µg/l през летния и есенен сезон съответно) и в проба от петно с цъфтеж от есента на 2020 г. (микроцистин-LR 169,47µg/l, микроцистин-RR 0,10 µg/l, микроцистин -YR 62,17 µg/l). Наличие на анатоксин-а е установено в една проба от 2020 г. от петно с цъфтеж (0,70 µg/l), цилиндроспермопсин и сакситоксини са установени в проба от лятото на 2017 г. (0,15 и 0,02 µg/l съответно). Съдържанието на цианотоксини във водните проби не кореспондира с повишени стойности на концентрациите на изследваните нутриенти (общ азот и общ фосфор). По отношение на сапробиологичния и трофичния статус, яз. „Студена“ е в равновесно бета-мезосапробно (олиго-мезотрофно) състояние и се населява от фитопланктонни съобщества, характерни за българските водоеми.

## STUDY OF THE PRESENCE OF CYANOTOXINS, NUTRIENTS AND COMPOSITION OF PHYTOPLANKTON COMMUNITIES IN THE STUDENA RESERVOIR – 2017-2022

Vera Pavlova, Mariya Mitreva, Vesela Georgieva,  
Krasimira Vasileva, Stanimira Arsova, Milena  
Rachinska, Antoaneta Lazarova, Tzveta Georgieva

National center of public health and analyses

### ABSTRACT

**Introduction:** This article is a summary of data from studies conducted in the period 2017-2022 of water samples from the Studena Dam in terms of species composition, algal toxins and nutrients.

**Aim:** The data from the analyzes carried out contribute to the characterization of the water body in terms of the possibility of the proliferation of cyanobacteria and the production of microcystin-LR, included in Directive (EU) 2020/2184 of 16.12.2020 on the quality of water intended for consumption by the person.

**Material and methods:** A chromatographic analytical method (HPLC) and an ELISA method were applied to determine the content of cyanotoxins in water samples from the Studena dam. Hydrobiological analyzes are based on microscopy; biological atlases were used for species identification and a Burker counting chamber. Chemical and hydrobiological methods are combined with molecular genetic methods for identification with real-time polymerase chain reaction (qPCR) for DNA analysis.

**Results:** 11 water samples and a bloom spot sample were tested, of which microcystins were detected in two water samples from 2020 (microcystin-LR concentration 0.63 and 0.78 µg/l; microcystin-RR 0.21 and 0.10 µg/l; microcystin-YR 0.10 µg/l in the summer and autumn seasons respectively) and in a sample of a flowering spot from autumn 2020 (microcystin-LR 169.47µg/l, microcystin -RR 0.10 µg/l, microcystin -YR 62.17 µg/l). The presence of anatoxin-a was detected in one sample from 2020 of flowering spot (0.70 µg/l), cylindrospermopsin and saxitoxins were detected in a sample from the summer of 2017. (0.15 and 0.02 µg/l respectively). The content of cyanotoxins in the water samples does not correspond to increased values of the concentrations of the studied nutrients (total nitrogen and total phosphorus). Regarding the saprobiological and trophic status, Studena reservoir is in an equilibrium beta-mesosaprobous (oligo-mesotrophic) state and is inhabited by phytoplankton communities, typical of Bulgarian water bodies.

**Заклучение:** Резултатите са показателни за това, че при подходящи условия може да се намножат токсични микроводорасли в язовир „Студена“ и това да доведе до достигане, а възможно и превишаване, на въведените норми за микроцистини в питейния язовир.

**Ключови думи:** микроцистини, цианотоксини, питейна вода, фитопланктон

## ВЪВЕДЕНИЕ

Язовир „Студена“ (код BG4ST900L1001) е разположен е в западния край на Витоша, на горното течение на река Струма и в землищата на селата Студена, Кладница и Боснек в община Перник (1). Язовирът е изграден върху селата Витосшко и Крапец, които са заличени през 1953 г. Пуснат е в експлоатация на 5 декември 1953 година (2). През 1992 година преливникът на стената е надграден, за да се увеличи обемът на водохранилището (2). Язовир „Студена“ е с общ обем от 25,2 млн. m<sup>3</sup> и се използва за подсигуряване на цялостното водопотребление на град Перник, както и за напояване.

Освен от естествения си водосбор, включващ река Струма и високите ѝ притоци, язовирът събира води и от две събирателни деривации във водосборния басейн на река Искър. Канал „Владая“ довежда води от североизточния дял на Витоша, като основните му водохващания са на Владайска и Рударска река, а канал „Палакария“ от южните склонове на Витоша и река Палакария (2).

Язовирът функционира като годишен изравнител (2). Малко под язовирната стена е изградена водноелектрическата централа ВЕЦ „Студена“, пусната в експлоатация през 1955 година. Тя е оборудвана с две турбини с обща инсталирана мощност 780 kW.(2)

Основното предназначение на язовир „Студена“ е водоснабдяването на Перник и съседните селища с питейни и промишлени води. Водите се отвеждат до града по дълъг 8,5 km стоманобетонен канал, започващ от долната вада на ВЕЦ „Студена“ и преминаващ по левия бряг на река Струма (2).

Синьо-зелените водорасли (*Cyanophyta*), известни още и като цианобактерии, са сред най-често срещаните групи на сладководни водорасли наред с кремъчните (*Bacillariophyta*) и зелените водорасли (*Chlororhpyta*). Цианобактериите са всъщност микроорганизми (прокариоти), които притежават характеристики на водорасли – те фотосинтезират и в тяхната клетъчна структура присъства хлорофил-а. Някои от тях са способни да продуцират цианотоксини, имащи неблагоприятни последици за здравето на хора и животни при замърсяване на водоеми, използвани за рекреация или за водоснабдяване на населени места. Знак, че цъфтежът може да бъде токсичен, е наличието на мъртва риба във водата или на умрели животни в близост до нея. Голямо разнообразие от планктонни цианобактерии могат да произвеждат цианотоксини, като някои от най-често срещаните ро-

**Conclusion:** The results are indicative of the fact that, under suitable conditions, toxic microalgae can multiply in the Studena reservoir and this can lead to reaching, and possibly exceeding, the introduced norms for microcystins in the drinking reservoir.

**Key words:** microcystins, cyanotoxins, drinking water, phytoplankton

## INTRODUCTION

Reservoir Studena (code BG4ST900L1001) is located at the western end of Vitosha, on the upper reaches of the Struma River and in the lands of the villages of Studena, Kladnitsa and Bosnek in the municipality of Pernik. (1) The dam was built on the villages of Vitoshko and Krapets, which were obliterated in 1953. It was put into operation on December 5, 1953.(2) In 1992, the spillway on the wall was upgraded to increase the volume of the reservoir.(2) Reservoir Studena has a total volume of 25.2 million m<sup>3</sup> and is used to ensure the overall water consumption of the city of Pernik, as well as for irrigation.

Apart from its natural watershed, which includes the Struma River and its high tributaries, the dam also collects water from two collecting derivations in the Iskar watershed. The Vladaya Canal brings water from the northeastern part of Vitosha, with its main catchments being the Vladaiska and Rudarska Rivers, and the Palakaria Canal from the southern slopes of Vitosha and the Palakaria River.(2)

The dam functions as an annual equalizer (2). The Studena hydroelectric power plant was built a little below the dam wall, put into operation in 1955. It is equipped with two turbines with a total installed power of 780 kW.(2)

The main purpose of the Studena reservoir is the water supply of Pernik and neighboring settlements with drinking and industrial water. The waters are brought to the city along an 8.5 km long reinforced concrete channel, starting from the lower watershed of the Studena hydroelectric power station and passing along the left bank of the Struma (2).

Blue-green algae (*Cyanophyta*), also known as cyanobacteria, are among the most common groups of freshwater algae, along with diatoms (*Bacillariophyta*) and green algae (*Chlororhpyta*). Cyanobacteria are actually microorganisms (prokaryotes) that have characteristics of algae - they photosynthesize and chlorophyll-a is present in their cellular structure. Some of them are able to produce cyanotoxins, that have adverse effects on human and animal health when they contaminate water bodies used for recreation or for water supply in populated areas. A sign that a bloom may be toxic is the presence of dead fish in the water or dead animals near it. A wide variety of planktonic cyanobacteria can produce cyanotoxins and some of the most common genera being

дове са *Microcystis*, *Anabaena*, *Planktothrix* (*Oscillatoria*) и *Aphanizomenon*. Най-често идентифицираните цианотоксини са микроцистини, цилиндроспермопсин, анатоксини и сакситоксини. (3).

Актуалните изисквания за качеството на питейните води в Европа са отразени в новата Директива (ЕС) 2020/2184 от 16.12.2020 г. относно качеството на водата, предназначена за консумация от човека. Директивата е транспонирана в българското законодателство като изменение на Наредба № 9/2001 за качеството на водата, предназначена за питейно-битови цели (обн. ДВ, бр. 30 от 2001 г., посл. изм. ДВ, бр. 43 от 16.05.2023 г.). Сред новите замърсители, които ще бъдат задължителни за мониторинг от 2026 г. и за които следва да се оцени рискът за замърсяване на водоемите, е микроцистин-LR. Той е представител на микроцистините, които са група от цианотоксините, продуцирани от синьо-зелените водорасли. Максимално допустимата му концентрация в питейни води според новата директива е 1 µg/l (4).

**Микроцистините** (MC) са циклични хептапептидни токсини, продуцирани от някои видове синьо-зелени водорасли - *Microcystis*, *Cichlidium*, *Oscillatoria*, *Anabaenopsis*, *Aphanocapsa*, и др. (5). Цикличната им структура ги прави устойчиви на екстремни рН стойности, високи температури и слънчева светлина. Изолирани са над 270 варианта с различна токсичност (6). Най-токсичен изомер е известният хепатотоксин микроцистин-LR (MC-LR). Със сходна токсичност е и микроцистин-LA, последван от микроцистин-RR (MC-RR) и микроцистин-YR (MC-YR) (7). Неблагоприятни ефекти върху здравето на хората се получават вследствие физически контакт, инхалиране и контаминирана питейна вода или храна. Препоръката на Световната здравна организация е за съдържание на микроцистини в питейна вода не повече от 1 µg/l (8), което е отразено и в новата директива за питейни води.

Към цианотоксините спадат алкалоидите цилиндроспермопсин и анатоксин а. **Цилиндроспермопсинът** (CYN) причинява увреждания на черен и бял дроб, бъбреците, сърцето, червата и тимуса (9). Той се продуцира от видове цианобактерии, най-често *Raphidiopsis* (*Cylindrospermopsis*), *Anabaena*, *Umezakia*. (10,11). СЗО препоръчва за кърмачета и малки деца като превантивна мярка да се използва алтернативна вода, например бутилирана, когато са установени концентрации на цилиндроспермопсин в питейната вода, които дори и за кратко надвишават 0.7 µg/l. За води за рекреация се препоръчва концентрацията му да не превишава 6 µg/l (12).

**Анатоксин-а** (ATX) е невротоксичен алкалоид, който се продуцира в сладководни водоизточници от различни видове цианобактерии, много от които са бентосни, т.е. развиват се върху седименти или други подводни повърхности (13). Като невротоксин ATX уврежда предимно нервите и мускулите, които те контролират. СЗО препоръчва при краткосрочна експозиция да не се превишава концентрация от 30 µg/l в питейна вода и 60 µg/l във води за рекреация (13).

*Microcystis*, *Anabaena*, *Planktothrix* (*Oscillatoria*), and *Aphanizomenon*. The most commonly identified cyanotoxins are microcystins, cylindrospermopsin, anatoxins, and saxitoxins. (3).

The current requirements for the quality of drinking water in Europe are reflected in the new Directive (EU) 2020/2184 of 16.12.2020 on the quality of water intended for human consumption. The directive was transposed into Bulgarian legislation as an amendment to Ordinance No. 9/2001 on the quality of water intended for drinking and domestic purposes (promulgated SG No. 30 of 2001, last amended SG No. 43 of 16.05. 2023). Among the new pollutants that will be mandatory for monitoring from 2026 and for which the risk of water pollution should be assessed is microcystin-LR. It is a representative of microcystins, which are a group of cyanotoxins produced by blue-green algae. Its maximum permissible concentration in drinking water according to the new directive is 1 µg/l.(4)

**Microcystins** (MC) are cyclic heptapeptide toxins produced by certain types of blue-green algae - *Microcystis*, *Cichlidium*, *Oscillatoria*, *Anabaenopsis*, *Aphanocapsa*, etc. (5). Their cyclic structure makes them resistant to extreme pH values, high temperatures and sunlight. More than 270 variants with different toxicity have been isolated (6). The most toxic isomer is the known hepatotoxin microcystin-LR (MC-LR). Microcystin-LA has similar toxicity, followed by microcystin-RR (MC-RR) and microcystin-YR (MC-YR) (7). Adverse effects on human health result from physical contact, inhalation and contaminated drinking water or food. The recommendation of the World Health Organization is for a content of microcystins in drinking water no more than 1 µg/l (8), which is also reflected in the new drinking water directive.

Cyanotoxins include the alkaloids cylindrospermopsin and anatoxin a. **Cylindrospermopsin** (CYN) causes damage to liver and lung, kidney, heart, intestine and thymus (9). It is produced by species of cyanobacteria, most often *Raphidiopsis* (*Cylindrospermopsis*), *Anabaena*, *Umezakia*. (10,11). WHO recommends that alternative water, for example bottled, be used as a preventive measure for infants and young children when cylindrospermopsin concentrations in drinking water exceeding 0.7 µg/l, even briefly, are detected. For recreational waters, it is recommended that its concentration does not exceed 6 µg/l (12).

**Anatoxin-a** (ATX) is a neurotoxic alkaloid that is produced in freshwater water sources by various species of cyanobacteria, many of which are benthic, i.e. develop on sediments or other underwater surfaces (13). As a neurotoxin, ATX primarily damages nerves and the muscles they control. WHO recommends that for short-term exposure, a concentration of 30 µg/l in drinking water and 60 µg/l in recreational water should not be exceeded (13).

**Сакситоксините** са карбаматни алкалоиди, които са невротоксини и наброяват повече от 20 химични аналози (14). От тях 16 са открити в сладководните цианобактерии (15). Сред продуциращите ги видове са *Anabaena*, *Raphidiopsis* (*Cylindrospermopsis*), *Cylindrospermum*, *Aphanizomenon*, *Scytonema*, *Lyngbya*, *Oxynema* и *Planktothrix* (16). Основна опасност за човешкото здраве е контаминирана със сакситоксини питейна вода от повърхностни водоизточници, която не е третирана или е третирана в недостатъчна степен. Друг начин на експозиция са езера и реки за рекреация. СЗО препоръчва да не се превишава концентрация от 3 µg/l в питейна вода и 30 µg/l във води за рекреация (16).

Цианотоксините се срещат естествено, въпреки че високи концентрации са типични за пресни води, повлияни от човешка дейност – например от отпадъчни води или отток от земеделска земя, които замърсяват с нутриенти и ускоряват растежа на фототрофните организми, вкл. цианобактерии (12). Питейната вода е най-вероятният път на експозиция. Цианотоксините могат също да се натрупват в някои хранителни продукти. Ето защо следва да се вземат предвид специфичните за страната или региона оценки дали храната може значително да допринесе за експозицията – особено мекотели, риба и миди от цъфтящи водни басейни. Развлекателни дейности в езера с цианобактериални цъфтежи също могат периодично да експонират хората на високи концентрации на цианотоксини.

Проучванията на цианобактериалните цъфтежи по света датират отпреди десетилетия. В България първото проучване за наличие на микроцистини в български водоеми, предназначени за питейно водоснабдяване и за рекреация, е проведено от изследователски екип на Националния център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА) в периода 2004-2005 г. (17,18).

Настоящата статия представлява обобщаване на данни от проведени проучвания по научно-приложна тема на НЦОЗА, чрез която след първите проучвания на български водоеми 2004-2005 г. продължава обследването на близки до София язовири.

## ЦЕЛ

Цел на настоящото проучване е да проследи в динамика през периода 2017 - 2022 г. състоянието на видовия състав, наличието на цианотоксини и нутриенти в проби от язовир „Студена“.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Водните проби от язовир „Студена“, разглеждани в настоящата статия, са вземани в близост до мястото на водоземане еднократно от повърхността през летните и есенни сезони за периода 2017 – 2022 г. Взети са общо дванадесет проби през разглеждания период, предназначени за анализ на видов състав на водораслите чрез микроскопски и PCR метод, наличие на някои видове цианотоксини и нутриенти (общ азот и общ фосфор).

**Saxitoxins** are carbamate alkaloids that are neurotoxins and number more than 20 chemical analogues. (14). Of these, 16 were found in freshwater cyanobacteria (15). Among the species producing them are *Anabaena*, *Raphidiopsis* (*Cylindrospermopsis*), *Cylindrospermum*, *Aphanizomenon*, *Scytonema*, *Lyngbya*, *Oxynema* and *Planktothrix* (16). A major human health hazard is saxitoxin-contaminated drinking water from surface water sources that is untreated or insufficiently treated. Another mode of exposure is lakes and rivers for recreation. WHO recommends not to exceed a concentration of 3 µg/l in drinking water and 30 µg/l in recreational waters (16).

Cyanotoxins occur naturally, although high concentrations are typical of fresh waters affected by human activity - for example, from sewage or runoff from agricultural land, which contaminate nutrients and accelerate the growth of phototrophic organisms, incl. cyanobacteria(12). Drinking water is the most likely route of exposure. Cyanotoxins can also accumulate in some foods. Therefore, country- or region-specific assessments of whether food may significantly contribute to exposure – particularly molluscs, fish and shellfish from blooming water bodies – should be taken into account. Recreational activities in lakes with cyanobacterial blooms can also periodically expose people to high concentrations of cyanotoxins.

Studies of cyanobacterial blooms around the world date back decades. In Bulgaria, the first study on the presence of microcystins in Bulgarian water bodies intended for drinking water supply and for recreation was conducted by a research team of the National Center for Public Health and Analyzes (NCPHA) in the period 2004-2005 (17,18).

This article is a summary of data from studies conducted on a scientific-applied topic of the NCPHA, through which, after the first studies of Bulgarian reservoirs in 2004-2005, the survey of reservoirs close to Sofia continues.

## AIM

The aim of the present study is to dynamically track the state of the species composition of cyanotoxins and nutrients in samples from the Studena dam during the period 2017 - 2022.

## METHODS AND MATERIALS

The water samples from the Studena reservoir, considered in this article, were taken near the place of water intake once from the surface during the summer and autumn seasons for the period 2017 - 2022. A total of twelve samples were taken during the considered period, intended for the analysis of the species composition of algae by microscopic and PCR method, presence of some types of cyanotoxins and nutrients (total nitrogen and total phosphorus).

### Таксономия на фитопланктонните съобщества

При провеждането на хидробиологичните анализи, водни проби с обем 1 dm<sup>3</sup> взети от определени пунктове на водното тяло, са консервирани с подходящ фиксатор (19). В случая е използван фиксатор на Утермиол (Utermol). Следва концентриране на пробите чрез седиментиране (утаяване). Целта на тази процедура е да се „уловят“ всички клетки на фитопланктона, намиращи се във всяка проба с обем 1dm<sup>3</sup> и да се отделят в един по-малък воден обем от 10cm<sup>3</sup> за анализ - т.нар. концентрирана проба. С така подготвените проби се провежда микроскопски анализ, за да се определят видовете състав и количествената застъпеност на отделните видове във фитопланктонното съобщество. За видовото идентифициране на организмите са използвани биологични определители и атласи, а при количественото определяне - камера на Burker с обем 0,9 mm<sup>3</sup>. Крайният резултат изразява общия брой клетки или броя клетки на масовия вид (при цъфтеж). Сапробиологичната оценка е направена чрез прилагане на метода на Pantle – Buck, базиращ се на индикаторното значение (s) и на относителната честота на срещане (h) на видовете микроводорасли в пробите.

### Идентификация на цианобактерии с qPCR

За целите на настоящото изследване пробите от язовирите са филтрирани през бактериални филтри с размер на порите 45 µm. Така получената биомаса се подлага на по-нататъшна обработка за екстракция на ДНК с готов за употреба комплект - Mericon DNA Bacteria Kit (100) Cat No. 69525 QIAGEN (Fast Lizys buffer). За qPCR са използвани два тестови подхода - TaqMan и SYBR Green I. ДНК от водните проби са анализирани с RealTime PCR ABI 7300 (Applied Biosystems). За TaqMan са използвани праймери за Cyanobacteria и сонда за Microcystis. Използваният генетичен маркер е специфичен за цианобактериите – тяхната 16S рРНК последователност. За SYBR Green I е избран генът mcyB, който е индикатор за синтеза на микроцистин.

TaqMan :

- 16SCF 5', - GGC AGC AGT GGG GAA TTT TC – 3'
- 16SUR 5', - GTM TTA CCG CGG CTG CTG G - 3'
- сонда за Microcystis - 16SMT 5', - CGC CGC GTG AGG GAG GAA GGT C - 3'. Флуорофори - CAL Fluor Gold 540 и BHQ-1 (Metabion, Германия).

За SYBR Green I:

Целева цианобактерия 16S rRNA:

- Cya 359F 5'- GGGGAATYTCCGCAATGGG – 3'
- Cya 781R 5'- GACTACWGGGGTATCTAATCCCWTT – 3'

Целеви mcyB (микроцистин синтетеза B):

mcyB 2959F 5'-  
TGGGAAGATGTTCTTCAGGTATCCAA - 3'  
mcyB 3278R 5'-  
AGAGTGGAACAATATGATAAGCTAC – 3'

### Taxonomy of the phytoplankton communities

When conducting the hydrobiological analyses, water samples with a volume of 1 dm<sup>3</sup>, taken from certain points of the water body, are preserved with a suitable fixative (19). In this case, Utermol fixative was used. This is followed by concentration of the samples by sedimentation. The purpose of this procedure is to „capture“ all phytoplankton cells found in each sample with a volume of 1dm<sup>3</sup> and separate them into a smaller water volume of 10cm<sup>3</sup> for analysis - the so-called concentrated sample. With the samples thus prepared, a microscopic analysis is carried out to determine the species composition and the quantitative representation of the individual species in the phytoplankton community. Species identifier and atlases were used for identification of the hydrobionts, and a Burker chamber with a volume of 0.9 mm<sup>3</sup> was used for quantitative determination. The final result expresses the total number of cells or the number of cells of the mass species (in flowering). The saprobiological assessment was made by applying the Pantle-Buck method, based on the indicator value (s) and the relative frequency of occurrence (h) of the microalgae species in the samples.

### Identification of cyanobacteria by qPCR

For the purposes of the present study, dam samples were filtered through 45 µm pore size bacterial filters. The biomass thus obtained is subjected to further processing for DNA extraction with a ready-to-use kit - Mericon DNA Bacteria Kit (100) Cat No. 69525 QIAGEN (Fast Lysis buffer). Two test approaches were used for qPCR - TaqMan and SYBR Green I. DNA from the water samples was analyzed with RealTime PCR ABI 7300 (Applied Biosystems). Cyanobacteria primers and a Microcystis probe were used for TaqMan. The genetic marker used is specific to cyanobacteria – their 16S rRNA sequence. The mcyB gene, which is an indicator of microcystin synthesis, was selected for SYBR Green I.

TaqMan:

- 16SCF 5', - GGC AGC AGT GGG GAA TTT TC – 3'
- 16SUR 5', - GTM TTA CCG CGG CTG CTG G - 3'
- probe for Microcystis - 16SMT 5', - CGC CGC GTG AGG GAG GAA GGT C - 3'. Fluorophores - CAL Fluor Gold 540 and BHQ-1 (Metabion, Germany).

For SYBR Green I:

Target cyanobacterium 16S rRNA:

- Cya 359F 5'- GGGGAATYTCCGCAATGGG – 3'
- Cya 781R 5'-  
GACTACWGGGGTATCTAATCCCWTT – 3'

Target mcyB (microcystin synthetase B):

mcyB 2959F 5'-  
TGGGAAGATGTTCTTCAGGTATCCAA - 3'  
mcyB 3278R 5'-  
AGAGTGGAACAATATGATAAGCTAC – 3'

### **Определяне на микроцистини чрез течна хроматография (HPLC)**

Водните проби за определяне на микроцистини се съхраняват замразени в пластмасови бутилки от 1,5 л. Преди обработка се размразяват и замразяват трикратно, за да се осигури лизиране на цианобактериалните клетъчни стени, след което се филтрат със стъклоvlakнест филтър (glass microfiber filter GF/A, 47 mm-Cytiva).

Филтруваните проби се екстрахират чрез твърдофазна екстракция с картриджи (Oasis HLB 60  $\mu\text{m}$  (LP) 6 ml, Waters Corporation, USA). Елуирането се извършва с метанол (HPLC чистота) и се изпарява до сухо чрез лек поток азот. Прибавят се 0,5 ml 50% (V/V) метанол. Крайните екстракти са филтрувани с PTFE филтри (0.45  $\mu\text{m}$ , Alltech).

Хроматографското определяне е осъществено с течен хроматограф с диод аррей детектор Agilent 1200. Аналитичната колона е Supelcosil ABZ+Plus column (150 mm x 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ , Supelco), термостатирана при 250C. Използван е градиент от ацетонитрил (HPLC чистота) и ултрачиста вода (0,055  $\mu\text{S}$ ) с добавка към двата разтворителя от 0,1% трифлуороцетна киселина (спектроскопски чиста): 20% ацетонитрил при 0 min до 46% при 20 min, време за хроматографиране - 25 min при поток 1 ml/min, дължина на вълната - 238 nm. За калибриране са използвани сертифицирани референтни материали за микроцистините -LR и -RR и референтен материал за микроцистин-YR (Abraxis, Eurofins).

### **Определяне на цирлиндроспермопсин, анатоксин-а и сакситоксини чрез ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA)**

Съхранените замразени водни проби са тествани директно чрез ELISA за определяне на цилиндроспермопсин, анатоксин-а и сакситоксини според инструкциите на производителя на принципа на реакция чрез специфични антитела. Използвани са китове за определяне на цилиндроспермопсин, сакситоксини и анатоксин-а във водни проби от Abraxis, Inc, USA. Пробите са отчетени на апарат Microplate Reader- LKB 5060-006.

### **Определяне на нутриенти**

Определянето на **общ азот** се извършва след минерализация на пробата с концентрирана сярна киселина в термоблок (Дигесторен апарат-Digestor unit DS6, тип 2006, „FOSS TECATOR“, Швеция). Полученият при този процес амониев сулфат се разлага с натриева основа до амониак, който се улавя в разтвор на борна киселина в дестилационен апарат “Келтек 2100” (Дестилатор тип „Kjeltec 2100“, „FOSS TECATOR“, Швеция). Амониевият борат се определя чрез обратно титриране с 0,01 mol/l (0,01N HCL) разтвор на солна киселина. Използва се бюрета 10 cm<sup>3</sup> клас „AS“, толеранс  $\pm 0,02$  cm<sup>3</sup>, ISOLAB, Германия. Изчислява се общият азот, N с граница на количествено определяне 0,5 mg/l.

Определянето на общ фосфор е осъществено по процедура, описана в БДС EN ISO 6878:2005 „Качество на

### **Determination of microcystins by liquid chromatography (HPLC)**

Water samples for microcystin determination were stored frozen in 1.5 L plastic bottles. Before processing, they were thawed and frozen three times to ensure lysis of the cyanobacterial cell walls, then filtered with a glass microfiber filter GF/A, 47 mm-Cytiva).

Filtered samples were extracted by solid phase extraction with cartridges (Oasis HLB 60  $\mu\text{m}$  (LP) 6 ml, Waters Corporation, USA). Elution was performed with methanol (HPLC grade) and evaporated to dryness using a gentle stream of nitrogen. Add 0.5 ml of 50% (V/V) methanol. The final extracts were filtered with PTFE filters (0.45  $\mu\text{m}$ , Alltech).

The chromatographic determination was carried out with a liquid chromatograph with an Agilent 1200 diode array detector. The analytical column was a Supelcosil ABZ+Plus column (150 mm x 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ , Supelco), thermostated at 25 0C. A gradient of acetonitrile (HPLC grade) and ultrapure water (0.055  $\mu\text{S}$ ) was used with both solvents supplemented with 0.1% trifluoroacetic acid (spectroscopically pure): 20% acetonitrile at 0 min to 46% at 20 min, chromatography time 25 min at a flow rate of 1 ml/min, wavelength 238 nm. Certified reference materials for microcystins -LR and -RR and reference material for microcystin-YR (Abraxis, Eurofins) were used for calibration.

### **Determination of circlindrospermopsin, anatoxin-a and saxitoxins by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)**

Stored frozen water samples were tested directly by ELISA for determination of cylindrospermopsin, anatoxin- $\alpha$  and saxitoxins according to the manufacturer's instructions on the principle of reaction by specific antibodies. Kits were used for the determination of cylindrospermopsin, saxitoxins and anatoxin-a in water samples from Abraxis, Inc, USA. The samples were read on a Microplate Reader- LKB 5060-006.

### **Determination of nutrients**

The determination of total nitrogen is carried out after mineralization of the sample with concentrated sulfuric acid in a thermo-block (Digestor unit DS6, type 2006, „FOSS TECATOR“, Sweden). The ammonium sulfate obtained in this process is decomposed with sodium hydroxide to ammonia, which is captured in a boric acid solution in a distillation apparatus „Kjeltec 2100“ („Kjeltec 2100“ type distiller, „FOSS TECATOR“, Sweden). Ammonium borate is determined by back titration with 0.01 mol/l (0.01N HCL) hydrochloric acid solution. Burette 10 cm<sup>3</sup> class „AS“, tolerance  $\pm 0.02$  cm<sup>3</sup>, ISOLAB, Germany is used. Calculate total nitrogen, N with a limit of quantification of 0.5 mg/l.

The determination of total phosphorus was carried out according to the procedure described in BDS EN ISO

водата. Определяне на фосфор. Спектрометричен метод с амониев молибдат чрез спектофотометър Specol 11, Carl Zeiss Jena. Границата на количествено определяне е 0,02 mg/l.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от анализите на водни проби от язовир „Студена“, взети в периода 2017 - 2022 г. за идентифициране на микроводораслите (микроскопски и чрез PCR), наличие на цианотоксини (микроцистини, цилиндроспермопсин, сакситоксини и анатоксин-а) и нутриенти (общ азот и общ фосфор), са обобщени в Таблица 2.

Фитопланктонното съобщество на яз. „Студена“ се състои от видове синьо-зелени, зелени, кремъчни, еугленови, криптофитови и динофитови микроскопични водорасли, като според сезона имат превес едни или други видове. През критичната 2019 г., когато водоемът е почти празен, по отношение на хидробионтите не се установяват отклонения. Цъфтежи се наблюдават рядко – при лятното пробовземане на 2020 г. се установява цъфтеж на кремъчното водорасло *Cyclotella meneghiniana*, а през есенното на същата година – на синьо-зеленото *Coelosphaerium kuetzingianum*, което има петнисто разпределение във водното тяло. През 2021г. и 2022г. във водите на яз. „Студена“ присъства кремъчното водорасло *Cyclotella comta*, като през есента на 2021г. е преобладаващ вид във фитопланктонното съобщество, а през лятото на следващата година то достига цъфтежни количества. Кремъчните водорасли са едни от най-често срещаните фитопланктони в стоящите водоеми, като споменатият вид е също добре застъпен във водните биоценози. Прави впечатление, че синьо-зелените водорасли са често присъстващи във водата и са едни от постоянните членове на фитопланктонните съобщества, населяващи язовира.

Фитопланктонът е един от най-важните елементи на водните екосистеми, участващ във формиране качеството на водата. Той е главният източник на биогенен кислород в стоящите водоеми, благодарение на осъществяваната от него фотосинтеза. Той е и определящият биологичен показател за сапробния или трофичния статус на езерата, язовирите, моретата. **Трофичност и сапробност** са двете основни понятия, свързани със състоянието на водните екосистеми. Сапробност означава състоянието на водоемите по отношение на гниенето, разграждането, деструкцията на биоразградимата органика – това е интензитетът на разграждане на измрялата органична субстанция. Трофичност означава състоянието на водоемите по отношение на съдържанието на хранителни вещества (въглерод, азот и фосфор) и степента на усвояването им от водните организми – това е интензитетът на органична продукция. Докато сапробността се базира на дисимилационните процеси, трофичността се основава на асимилационните процеси - на фотосинтезата и на първичната продукция на водоемите (20). Всеки вид има установено индикаторно значение, което може да се види в биологични списъци и е израз в какви води се среща.

6878:2005 „Water quality. Determination of phosphorus. Ammonium molybdate spectrometric method.” by Specol 11 spectrophotometer, Carl Zeiss Jena. The limit of quantification is 0.02 mg/l.

## RESULTS AND DISCUSSION

The results of analyzes of water samples from the Studena dam, taken in the period 2017 - 2022, to determine of microalgae (microscopically and by PCR), the presence of cyanotoxins (microcystins, cylindrospermopsin, saxitoxins and anatoxin-a) and nutrients ( total nitrogen and total phosphorus) are summarized in Table 2.

The phytoplankton community of Studena reservoir consists of species of blue-green, green, diatoms, euglena, cryptophyte and dinophyte micro-algae, with one or other species predominating depending on the season. In the critical year 2019, when the reservoir is almost empty, no deviations are detected in terms of hydrobionts. Blooms are rarely observed - during the summer sampling of 2020 a bloom of the diatom algae *Cyclotella meneghiniana* was established, and in the autumn of the same year – of the blue-green *Coelosphaerium kuetzingianum*, which has a spotted distribution in the water body. In 2021 and 2022 the diatom algae *Cyclotella comta* is present in the waters of the Studena dam - during autumn of 2021 it is a predominant species in the phytoplankton community and in the summer of the following year it reaches blooming quantities. Diatoms are ones of the most common phytoplankters in stagnant water bodies, and the mentioned species is well represented in aquatic biocenoses. It is noteworthy that blue-green algae are often present in the water and are ones of the permanent members of the phytoplankton communities inhabiting the dam.

Phytoplankton is one of the most important elements of aquatic ecosystems, participating in the formation of water quality. It is the main source of biogenic oxygen in stagnant water bodies, thanks to the photosynthesis it carries out. It is also the defining biological indicator of the saprobic or trophic status of lakes, dams, and seas. **Trophicity and saprobity** are the two main concepts related to the state of aquatic ecosystems. Saprobity means the state of water bodies in terms of rotting, decomposition, destruction of biodegradable organic matter - this is the intensity of decomposition of dead organic matter. Trophic means the state of water bodies in terms of the content of nutrients (carbon, nitrogen and phosphorus) and the degree of their absorption by aquatic organisms - this is the intensity of organic production. While saprobity is based on dissimilation processes, trophicity is based on assimilation processes - on the photosynthesis and on the primary production of water bodies (20). Each species has an established indicator value that can be seen in biological lists and is an expression of the waters in which it occurs. The indicator value, as well as the relative frequency of

Индикаторното значение, както и относителната честота на срещане на вида в пробата, са основата на широко прилагания сапробиологичен метод на Pantle - Buck за оценяване качеството на стоящите водоеми (21). Този метод е прилаган и в настоящото изследване при оценяване на сапробния статус на яз. „Студена“. На базата на получените резултати е потърсена корелация със съответстващите трофични степени, което е съобразено с публикувани от други автори такива съпоставки между сапробните и трофичните степени в екологичния статус на водоемите (22,23). За пример на казаното по-горе е дадена таблица 1.

**Таблица 1.** Сапробни и трофични степени в екологичния статус на водоемите

Сапробност	Трофичен статус
олигосапробност	олиготрофност
$\beta$ -мезосапробност	олиго-мезотрофност
$\alpha$ -мезосапробност	мезотрофност
$\alpha$ -мезо-полисапробност	мезо-еутрофност
полисапробност	еутрофност

Според изчислените сапробни индекси, вариращи от 1,38 до 2,07, през наблюдавания период язовир „Студена“ поддържа един олигосапробен статус, преминаващ в бета-мезосапробен, което означава, че е умерено замърсен с органични съединения и е в добро състояние по отношение на дисимилационните процеси. Трофичният статус на язовира се „движи“ от олиготрофен към олиго-мезотрофен, което е характерно за водоеми, които не са високопланински. До аналогичен извод достига и изследване на водоема, проведено в период 2011 – 2015г. (20). И тогава язовирът е бил в бетамезосапробно - олигосапробно състояние, което доказва, че това е постоянното равновесно състояние на водоема през последните 10-12 години.

На web страницата на Басейнова дирекция „Западно-беломорски район“ (БД-ЗБР) се докладват отклонения от проведен мониторинг на наблюдаваните водни тела, както и ежегодно се изготвя „Бюлетин за състоянието на повърхностните и подземните водни тела в западнобеломорски район за басейново управление“. По-долу е отразена информация от справка за данни от мониторинга на яз. „Студена“ в периода 2017 -2022г.

През 2017г. язовирът е с добър екологичен потенциал (ЕП) по физико-химични показатели и специфични органични замърсители. Характеризира се и с добро химично състояние (ХС), определено от анализи на приоритетни замърсители. Не се наблюдават превишавания на стойностите на стандарти за качество на околната среда (СКОС) (24).

През 2018 г. язовирът е с добър ЕП по биологични, физико-химични показатели и специфични органични замърсители. Характеризира се и с добро ХС. Не се наблюдават превишавания на СКОС (25).

occurrence of the species in the sample, are the basis of the widely applied Pantle-Buck saprobiological method for assessing the quality of stagnant water bodies (21). This method was also applied in the present study when assessing the saprobic status of the Studena reservoir. Based on the obtained results, a correlation with the corresponding trophic levels was sought, which is in accordance with such comparisons between the saprobic and trophic levels in the ecological status of water bodies published by other authors (22,23). As an example of the above, the following table is given:

**Table 1.** Saprobic and trophic degrees in the ecological status of water bodies

Saprobity	Trophicity
oligosaprobity	oligotrophy
$\beta$ -mesosaprobity	oligo-mesotrophy
$\alpha$ -mesosaprobity	mesotrophy
$\alpha$ -Meso-Polysaprobity	meso-eutrophy
polysaprobity	eutrophicity

According to the calculated saprobic indices, ranging from 1.38 to 2.07, during the observed period the Studena dam maintained an oligosaprobic status, passing into betamesosaprobic, which means that it is moderately polluted with organic compounds and is in a good state in terms of dissimilation processes. The trophic status of the reservoir „moves“ from oligotrophic to oligo-mesotrophic, which is typically of water bodies that are not highlands. A study of the reservoir, conducted in the period 2011-2015, reached a similar conclusion. (20). And then the dam was in a betamesosaprobe - oligosaprobe state, which proves that this is the constant equilibrium state of the reservoir for the last 10-12 years.

Deviations from monitoring of the observed water bodies are reported on the website of the Basin Directorate „Western White Sea Region“ (BD-ZBR), as well as a „Bulletin on the state of surface and underground water bodies in the Western White Sea Region for basin management“ is prepared annually. Information from a data reference from the monitoring of the Studena dam in the period 2017-2022 is reflected below.

In 2017 the dam has a good ecological potential (EP) in terms of physico-chemical indicators and specific organic pollutants. It is also characterized by good chemical status (HC) as determined by priority pollutant analyses. No exceedances of environmental quality standards (EQS) values were observed. (24)

In 2018, the dam has a good EP in terms of biological, physico-chemical indicators and specific organic pollutants. It is also characterized by good HS. No SCOS exceedances are observed. (25)



През 2019 г., съгласно оценката по биологичните елементи за качество, водното тяло е с максимален ЕП. Съгласно оценката по физико-химични показатели е с умерен ЕП. Съгласно оценката по специфични замърсители водното тяло е в добро екологично състояние, като няма превишения на специфични замърсители над стойностите на СКОС. Съгласно оценката на химичното състояние водното тяло е в добро химично състояние. Наблюдавани са превишени стойности на амониев азот (0,127 mg/l при максимален СКОС 0,08 mg/l в проби от м. май 2019 г.) и на пестицид хептахлор (0,005 µg/l при максимален СКОС 0,0003 µg/l през м. юни 2019 г.) (26).

През 2020 г. не е провеждана оценка по биологични елементи. По физико-химични показатели ЕП е умерен. Наблюдавани са превишени стойности за мед (4 µg/l при средногодишна стойност СКОС-СГС 1 µg/l) и манган (321 µg/l при СКОС-СГС 50 µg/l) в проби от м. август 2020 г. Екологичният потенциал по специфични замърсители е добър, без превишаване на СКОС, по приоритетни вещества също няма превишавания, което определя добро ХС (27).

През 2021 г. по физико-химични и специфични замърсители язовирът е с добър екологичен потенциал без превишаване на СКОС. Характеризира се с добро химично състояние, като също няма превишаване на СКОС за приоритетни замърсители (28).

През 2022 г. са наблюдавани превишавания на стойности по отношение на мед (3 µg/l при СКОС-СГС 1 µg/l), цинк (18 µg/l при СКОС-СГС 8 µg/l) и манган (65 µg/l при СКОС-СГС 50 µg/l) във водни проби от м. април 2022 г. В проба от м. февруари 2022 г. е отчетено значително превишаване на на СКОС за трихлорметан (46 µg/l при СКОС-СГС 2,5 µg/l).

In 2019, according to the evaluation of the biological quality elements, the water body has a maximum EP. According to the assessment of physico-chemical indicators, it has a moderate EP. According to the assessment of specific pollutants, the water body is in a good ecological condition, as there are no excesses of specific pollutants above the SCOS values. According to the chemical status assessment, the water body is in good chemical status. Exceeded values of ammonium nitrogen (0.127 mg/l at a maximum SCOS of 0.08 mg/l in samples from May 2019) and of the pesticide heptachlor (0.005 µg/l at a maximum SCOS of 0.0003 µg/l during June 2019). (26)

In 2020, there was no assessment of biological elements. According to physico-chemical indicators, EP is moderate. Exceeded values were observed for copper (4 µg/l at an annual average SCOS-SGS value of 1 µg/l) and manganese (321 µg/l at SCOS-SGS 50 µg/l) in samples from August 2020. The ecological potential of specific pollutants is good, without exceeding the SCOS, for priority substances there are also no exceedances, which defines a good CS. (27)

In 2021, in terms of physico-chemical and specific pollutants, the dam has a good ecological potential without exceeding the SCOS. It is characterized by a good chemical status, and also does not exceed the SCOS for priority pollutants. (28)

In 2022, exceedances were observed for copper (3 µg/l at SCOS-SGS 1 µg/l), zinc (18 µg/l at SCOS-SGS 8 µg/l) and manganese (65 µg/l at SCOS-SGS 50 µg/l) in water samples from April 2022. In a sample from February 2022, a significant exceedance of SCOS for trichloromethane (46 µg/l at SCOS-SGS 2.5 µg) was reported (1).

**Таблица 2.** Резултати от анализи за идентификация на фитопланктон (биологични и чрез qPCR), съдържание на цианотоксини и хранителни вещества в язовир „Студена“ за периода 2017-2022 г.

**Table 2.** Studena Reservoir 2017-2022. Results of analyzes for phytoplankton identification (biological and by qPCR), cyanotoxin content and nutrients

№	Дата на вземане на пробата Date of sampling	Таксономия Taxonomy	TCN (Total Cells Number) / dm <sup>3</sup>	MC-RR, YR, LR LOD 0.1 µg/l LOQ 0.2 µg/l	CYL LOQ 0.05 µg/l	ANATOXIN-A LOQ 0.15 µg/l	Total N mg/l LOQ 0.5 mg/l
			PBSITS (Pantle-Buck's Saprobiological Index and Trophic State)				Total P mg/l LOQ 0.02 mg/l
			PCR				
1.	19.07.2017 г.	<i>Cyanophyta</i> <i>Aphanocapsa spp.</i> <i>Bacillariophyta</i> <i>Cyclotella comta.</i>	TCN/dm <sup>3</sup> 1,2 · 10 <sup>7</sup>	< LOQ	0.15 µg/l	0.02 µg/l	1,64
			PBSITS: 1,38 oligosaprobic/ oligotrophic state				
			Taq Man Cyano 16S				0,02

№	Дата на вземане на пробата Date of sampling	Таксономия Taxonomy	TCN (Total Cells Number) / dm <sup>3</sup>	MC-RR, YR, LR LOD 0.1 ug/l LOQ 0.2 ug/l	CYL LOQ 0.05 ug/l	ANATOXIN-A LOQ 0.15 ug/l	Total N mg/l LOQ 0.5 mg/l
			PBSITS (Pantle-Buck's Saprobiological Index and Trophic State)				Total P mg/l LOQ 0.02 mg/l
			PCR				
2.	14.11.2017 г.	<b>Cyanophyta</b> <i>Pseudoanabaena constricta</i> <i>Aphanocapsa</i> spp. <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas volvocinopsis</i> <b>Cryptophyta</b> <i>Cryptomonas reflexa</i> <i>Rhodomonas lacustris</i> <b>Bacillariophyta</b> <i>Cyclotella meneghiniana</i> <b>Chlorophyta</b> <i>Closterium</i> spp.	TCN/dm <sup>3</sup> 7,7 · 10 <sup>4</sup>	< LOQ	< LOQ	< LOQ	2,64
			PBSITS: 2 β-mesosabrobic/ oligo-mesotrophic state				0,3
			–				
3.	17.07.2018 г.	<b>Bacillariophyta</b> <i>Cyclotella comta</i> <i>Asterionella formosa</i> <b>Dinoflagellata</b> <i>Ceratiom hirundinella</i> <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas</i> spp. <i>Euglena pisciformis</i> <b>Chlorophyta</b> <i>Ankistrodesmus gracilis</i>	TCN/dm <sup>3</sup> 1,83·10 <sup>6</sup>	< LOQ	< LOQ	< LOQ	2,36
			PBSITS: 1,43 oligosaprobic / oligotrophic state				0,03
			Taq Man Cyano 16S				
4.	23.10.2018 г.	<b>Cyanophyta</b> <i>Aphanocapsa</i> spp. <i>Gomphosphaeria</i> spp. <b>Chlorophyta</b> <i>Coenococcus</i> spp. <i>Scenedesmus</i> spp. <i>Chlorella vulgaris</i> <i>Staurastrum chaetoceras</i> <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas stokesiana</i> <i>Trachelomonas</i> <i>Volvocinopsis</i> <b>Bacillariophyta</b> <i>Fragilaria crotonensis</i> <i>Asterionella formosa</i> <i>Cyclotella</i> spp. <i>Stephanodiscus astraea</i>	TCN/dm <sup>3</sup> 1,6·10 <sup>6</sup>	< LOQ	-	-	1,64
			PBSITS: 1,98 β-mesosabrobic/ oligo-mesotrophic state				-
			–				
5.	14.11.2019 г. An almost empty reservoir	<b>Chlorophyta</b> <i>Closterium parvulum</i> <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas</i> spp. <b>Bacillariophyta</b> <i>Fragilaria crotonensis</i> <i>Cyclotella</i> spp.	TCN/dm <sup>3</sup> 5,3 · 10 <sup>5</sup>	< LOQ	< LOQ	< LOQ	2,88
			PBSITS: 1,4 oligosaprobic/ oligotrophic state				0,86
			–				

№	Дата на вземане на пробата Date of sampling	Таксономия Taxonomy	TCN (Total Cells Number) / dm <sup>3</sup>	MC-RR, YR, LR LOD 0.1 ug/l LOQ 0.2 ug/l	CYL LOQ 0.05 ug/l	ANATOXIN-A LOQ 0.15 ug/l	Total N mg/l LOQ 0.5 mg/l
			PBSITS (Pantle-Buck's Saprobiological Index and Trophic State)				Total P mg/l LOQ 0.02 mg/l
			PCR				
6.	12.08.2020 г.	<b>Bacillariophyta</b> <i>Cyclotella meneghiniana</i> – blooming <i>Fragilaria capucina</i> <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas rugulosa</i> <b>Cryptophyta</b> <i>Cryptomonas pirenoidifera</i> <i>Rhodomonas lacustris</i>	TCN/dm <sup>3</sup> of the blooming species <i>Cyclotella meneghiniana</i> 2,8.10 <sup>6</sup>	- RR 0.21 ug/l - YR 0.10 ug/l - LR 0.63 ug/l	< LOQ	< LOQ	1,86
			PBSITS: 1,72 β-mesosabrobic / oligo-mesotrophic state				0,12
			Taq Man Cyano 16S – установява се SYBR mcyB				
7.	02.10.2020 г.	<b>Cyanophyta</b> <i>Coelosphaerium kuetzingianum</i> - blooming in certain areas, spots <i>Anabaena solitaria</i> <b>Bacillariophyta</b> <i>Cyclotella spp.</i> <i>Epithemia spp.</i> <i>Fragilaria crotonensis</i> <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas spp.</i> <b>Chlorophyta</b> <i>Coenococcus spp.</i> <i>Oedogonium capillare</i>	TCN/dm <sup>3</sup> of the blooming species <i>Coelosphaerium kuetzingianum</i> >10 <sup>9</sup>	- RR 0.10 ug/l - YR 0.10 ug/l - LR 0.78 ug/l	< LOQ	< LOQ	1,80
			TCN/dm <sup>3</sup> off the other species 3,7 . 10 <sup>5</sup>				0,05
			PBSITS: 1,89 β-mesosabrobic/ oligo-mesotrophic state				
		Taq Man Cyano 16S  SYBR mcyB					
8.	Scum 02.10.2020 г.	<b>Cyanophyta</b> <i>Coelosphaerium kuetzingianum</i>	Taq Man Cyano 16S – установява се  SYBR mcyB	- RR 0.10 ug/l - YR 62.17 ug/l - LR 169.47 ug/l	-	0.70 ug/l	- -
9.	22.07.2021	<b>Cyanophyta</b> <i>Pseudoanabaena catenata</i> <b>Chlorophyta</b> <i>Coenococcus fottii</i> <i>Monoraphidium spp.</i> <i>Closterium ehrenbergii</i> <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas spp</i> <b>Cryptophyta</b> <i>Cryptomonas ovata</i> <i>Rhodomonas minuta</i> <b>Bacillariophyta</b> <i>Cyclotella comta</i> <i>Navicula spp.</i> <i>Cymbella spp.</i>	TCN/dm <sup>3</sup> 5,06.10 <sup>5</sup>	< LOQ	-	-	2,33
			PBSITS: 2,07 β-mesosabrobic/ oligo-mesotrophic state				0,03
			Taq Man Cyano 16S – не се установява				

№	Дата на вземане на пробата Date of sampling	Таксономия Taxonomy	TCN (Total Cells Number) / dm <sup>3</sup>	MC-RR, YR, LR LOD 0.1 ug/l LOQ 0.2 ug/l	CYL LOQ 0.05 ug/l	ANATOXIN-A LOQ 0.15 ug/l	Total N mg/l LOQ 0.5 mg/l
			PBSITS (Pantle-Buck's Saprobiological Index and Trophic State)				Total P mg/l LOQ 0.02 mg/l
			PCR				
10.	14.10.2021	<b>Cyanophyta</b> <i>Aphanocapsa</i> spp. <i>Anabaena aequalis</i> <b>Chlorophyta</b> <i>Crucigenia fenestrata</i> <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas stokesiana</i> <b>Cryptophyta</b> <i>Rhodomonas lens</i> <b>Bacillariophyta</b> <i>Cyclotella comta</i> - <i>Navicula</i> spp.	TCN / dm <sup>3</sup> 3,4.10 <sup>5</sup> off <i>Cyclotella comta</i> .	< LOQ	-	-	2,72
			PBSITS: 1,85 β-mesosabrobic/ oligo-mesotrophic state				0,02
			Taq Man Суано 16S – не се установява				
11.	09.08.2022	<b>Cyanophyta</b> <i>Aphanocapsa elachista</i> <i>Anabaena</i> spp. <i>Anabaena macrospora</i> <b>Bacillariophyta</b> <i>Cyclotella comta</i> - <i>blooming</i> <i>Amphora ovalis</i> <i>Stephanodiscus</i> <i>Astraea</i> <i>Asterionella Formosa</i> <b>Dinoflagellata</b> <i>Gymnodinium</i> spp.	TCN/dm <sup>3</sup> of the blooming species <i>Cyclotella comta</i> 3,4 .10 <sup>6</sup>	< LOQ	-	-	2,41
			PBSIS: 1,60 β-mesosabrobic/ oligo-mesotrophic state				0,02
			Taq Man Суано 16S – установява се				
12.	11.10.2022	<b>Cyanophyta</b> <i>Aphanocapsa elachista</i> <b>Bacillariophyta</b> <i>*Cyclotella comta</i> - <i>Amphora ovalis</i> <i>Synedra acus</i> <i>Fragilaria crotonensis</i> <b>Euglenophyta</b> <i>Trachelomonas</i> spp. <b>Cryptoophyta</b> <i>*Rhodomonas minuta</i> <i>Rhodomonas lacustris</i>	TCN/dm <sup>3</sup> 6,86.10 <sup>6</sup> total number of cells per liter of the most common species* in the sample	< LOQ	-	-	2,05
			PBSITS: 1,86 β-mesosabrobic/ oligo-mesotrophic state				0,13
			Taq Man Суано 16S – установява се				

Направената справка показва, че показателите с превишени стойности варират през годините от разглеждания период и не може еднозначно да се предвидят възможните типове замърсявания и уязвимостта на качеството на водите в яз. „Студена“. По отношение на развитието на микроводораслите във водоема и в частност цианобактериите не са достъпни систематични данни, по които да се определи неговият потенциал за пролиферация.

The inquiry made shows that the indicators with exceeded values vary over the years of the considered period and it is not possible to unambiguously predict the possible types of pollution and the vulnerability of the water quality in the Studena Dam. Regarding the development of microalgae in the reservoir, and in particular cyanobacteria, no systematic data are available to determine its potential for proliferation.

Получените резултати за съдържание на микроцистини (MC-RR, MC-YR и MC-LR) от настоящото проучване показват, че през 2020 г. се наблюдава наличие на микроцистини в пробите, взети еднократно през летния и есенния сезон. Докато MC-RR и MC-YR са в следови количества (MC-RR с концентрация 0,21 и 0,10  $\mu\text{g/l}$ , съответно през лятото и есента, а MC-YR 0,10  $\mu\text{g/l}$  през двата сезона), то MC-LR е в количества, доближаващи максимално допустимата концентрация за питейни води от 1  $\mu\text{g/l}$  (0,63 и 0,78  $\mu\text{g/l}$  съответно през лятото и есента). Пробата, взета през есента от петното с цъфтеж, разположено на няколко метра от мястото на водовземане, показва наличие на много високи количества MC-YR и MC-LR (62,17 и 169,47  $\mu\text{g/l}$  съответно) и следи от MC-RR (0,10  $\mu\text{g/l}$ ). Микроскопският анализ на петното установява развитие на синьо-зеленото водорасло *Coelosphaerium kuetzingianum* – токсичен вид от семейство Microcystaceae, населяващ сладководни водоеми (29). В тази проба също се наблюдава и наличие на анатоксин-а (0,70  $\mu\text{g/l}$ ). Данните за наличие на анатоксин-а са сходни с тези от проучване за цианотоксини в 6 езера, проведено в Минесота, САЩ (30). Най-високата измерена стойност за анатоксин-а е 1,1  $\mu\text{g/l}$ .

През останалите години от периода 2017 – 2022 г. не се наблюдава наличие на микроцистини и анатоксин-а във взетите проби води от язовир „Студена“. При първите проучвания за наличие на микроцистини, проведени в България, данните не показват наличие на микроцистини в питейните ни язовири за проби, взети през 2004 г. (17). Следващи проучвания за съдържание на микроцистини във водата на язовира показват наличие на микроцистин-LR 0,1  $\mu\text{g/l}$  през 2011 г. и 2013 г. (31). През 2015 г. са открити 0,2  $\mu\text{g/l}$  микроцистин - LR и 0,4  $\mu\text{g/l}$  микроцистин - YR във водните проби от язовир „Студена“ (32). Прави впечатление значително по-високото количество MC-LR, открито през 2020 г. в сравнение с предходните проучвания.

ELISA анализът на цианотоксините показва съдържание на цилиндроспермопсин в невисоки количества в една от пробите от лятото на 2017 г. (0,15  $\mu\text{g/l}$ ). Подобни резултати са получени при проучване на 23 езера в САЩ, които показват наличие на цилиндроспермопсин при 9% от пробите с концентрации от 0,12 до 0,14  $\mu\text{g/l}$  при доминиращи видове *Aphanizomenon*, *Anabaena* и *Microcystis* (33).

В същата проба са открити следови количества сакситоксини (0,02  $\mu\text{g/l}$ ). Получените резултати за съдържание на сакситоксини във водните проби на язовир „Студена“ кореспондират с данните от проучвания на СЗО (16), които показват, че в повечето случаи сакситоксините в сладководните басейни са с концентрации <10  $\mu\text{g/l}$ . По-високи концентрации се очакват в повърхностни цъфтежи или петна, образувани от видовете *Raphidiopsis* (*Cylindrospermopsis*) и *Dolichospermum* (*Anabaena*). Това се потвърждава от изследване на езера в Дания, според което в две езера концентрациите на сакситоксини надвишават 100  $\mu\text{g/g d.w.}$  (в суха маса) - 182.5 and 224.1  $\mu\text{g}$ , съответно (34). Доминантен вид на цъфтежите и петната в тези езера е *Anabaena lemmermannii* P. Richter. Високи-

The results obtained for microcystin content (MC-RR, MC-YR and MC-LR) from the present study show that in 2020 the presence of microcystins was observed in the samples taken once during the summer and autumn seasons. While MC-RR and MC-YR are in trace amounts (MC-RR with a concentration of 0.21 and 0.10  $\mu\text{g/l}$  in summer and autumn, respectively, and MC-YR 0.10  $\mu\text{g/l}$  in both seasons), the MC-LR is in amounts approaching the maximum permissible concentration for drinking water of 1  $\mu\text{g/l}$  (0.63 and 0.78  $\mu\text{g/l}$  in summer and autumn, respectively). The sample taken in autumn from the bloom patch located a few meters from the water intake site showed the presence of very high amounts of MC-YR and MC-LR (62.17 and 169.47  $\mu\text{g/l}$  respectively) and traces of MC-RR (0.10  $\mu\text{g/l}$ ). Microscopic analysis of the stain revealed the development of the blue-green alga *Coelosphaerium kuetzingianum* – a toxic species of the Microcystaceae family inhabiting freshwater bodies (29). The presence of anatoxin-a (0.70  $\mu\text{g/l}$ ) was also observed in this sample. Data for anatoxin-a were similar to those from a cyanotoxin study in 6 lakes conducted in Minnesota, USA (30). The highest measured value for anatoxin-a was 1.1  $\mu\text{g/l}$ .

In the remaining years of the period 2017 - 2022, the presence of microcystins and anatoxin-a was not observed in the water samples taken from the Studena dam. In the first studies on the presence of microcystins carried out in Bulgaria, the data did not show the presence of microcystins in our drinking reservoirs for samples taken in 2004 (17). Subsequent studies of microcystin content in the dam water showed the presence of microcystin-LR 0.1  $\mu\text{g/l}$  in 2011 and 2013 (31). In 2015, 0.2  $\mu\text{g/l}$  microcystin - LR and 0.4  $\mu\text{g/l}$  were detected microcystin - YR in the water samples from the „Studena“ dam (32). The significantly higher amount of MS-LR detected in 2020 compared to previous studies is striking.

ELISA analysis of cyanotoxins showed low levels of cylindrospermopsin in one of the samples from the summer of 2017 (0.15  $\mu\text{g/l}$ ). Similar results were obtained in a study of 23 lakes in the USA, which showed the presence of cylindrospermopsin in 9% of samples with concentrations from 0.12 to 0.14  $\mu\text{g/l}$  in dominant species *Aphanizomenon*, *Anabaena* and *Microcystis* (33).

Trace amounts of saxitoxins (0.02  $\mu\text{g/l}$ ) were detected in the same sample. The obtained results for the content of saxitoxins in the water samples of the Studena dam correspond to the WHO data (16), according to which studies show that in most cases saxitoxins in freshwater basins have concentrations <10  $\mu\text{g/l}$ . Higher concentrations are expected in surface blooms or patches formed by *Raphidiopsis* (*Cylindrospermopsis*) and *Dolichospermum* (*Anabaena*) species. This is confirmed by a study of lakes in Denmark, according to which in two lakes saxitoxin concentrations exceeded 100  $\mu\text{g/g d.w.}$  (in dry mass) - 182.5 and 224.1  $\mu\text{g}$ , respectively (34). The dominant bloom and spot species in these lakes is *Anabaena lemmermannii* P. Richter.

те концентрации на сакситоксини в сладководни басейни, открити в проучвания напоследък, показват, че тези токсини са по-характерни за сладки води, отколкото се считаше преди и се предполагаше, че са присъщи основно в по-солени водоеми.

Съдържанието на цианотоксини във водните проби не кореспондира с повишени стойности на концентрациите на изследваните нутриенти - общ азот и общ фосфор. Получените резултати показват умерени количества нутриенти. Докато за общ азот стойностите са от порядъка на 2-3 mg/l във всички проби, то при общ фосфор се наблюдават стойности от 0,02 до 0,86 mg/l.

Цианобактериите от род *Mycrocystis* съдържат пептид синтетазния ген-кълъстер, който е двукомпонентен комплекс от 10 гена, *mcy* (A-J), контролиращи синтеза на поликетиди и пептидни синтетазы, свързани с синтеза на микроцистина (MC) (35, 36). Само цианобактерии, продуциращи микроцистин, носят *mcy* гените и генетичните разлики в рамките на този ген кълъстер определят нивото на производството на отделените микроцистини. Именно тези гени могат да се използват като биомаркери за ранно откриване на цианотоксични видове, което се потвърждава и от резултатите от настоящето проучване.

Получените резултати от qPCR анализа доказват наличието на цианобактерии във всички проби и са сравнени с химичния и хидробиологичен анализ (таблица 2).

В трите проби от 2020 г. в язовир „Студена“ е установено наличие на таргетен ген (*mcyB*), който принадлежи към генния кълъстер, участващ в биосинтезата на микроцистин. Микроцистините се синтезират върху големи мултиензимни комплекси, състоящи се от поликетид синтази и нерибозомни пептидни синтетазы в *Anabaena*. Почти всички от 48 каталитични реакции, необходими за биосинтезата на микроцистин, могат да бъдат приписани на 10 протеина, кодирани в този 55 kb генен кълъстер (35, 36). Нашите резултати от проучването на язовир „Студена“ през 2020 г. се потвърждават и от трите вида анализи: химичен, хидробиологичен (таблица 2) и молекулярно генетичния анализ, които показват присъствието на синьо-зелени водорасли и продуцирани от тях токсини.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение трябва да се подчертае, че резултатите от анализи за наличие на цианотоксини са от единични водни проби на язовир „Студена“, които са взимани през топлите летни и есенни сезони. Липсва системно обследване, което да даде възможност за проучване на развитието на цианобактериите и съответните им токсини в динамика с по-чести пробовземания.

Резултатите от молекулярно генетичния анализ доказват, че е необходимо да се обхванат по-голям брой пунктове с цел по-добра сравнимост на резултатите.

В последните години с бурното развитие на инструментите на молекулярната биология ДНК методите нами-

The high concentrations of saxitoxins in freshwater pools found in recent studies indicate that these toxins are more common in freshwater than previously thought and were thought to be mainly found in saltier water bodies.

The content of cyanotoxins in the water samples does not correspond to increased values of the concentrations of the studied nutrients - total nitrogen and total phosphorus. The results obtained indicate moderate amounts of nutrients. While for total nitrogen the values are of the order of 2-3 mg/l in all samples, for total phosphorus values from 0.02 to 0.86 mg/l are observed.

Cyanobacteria of the genus *Mycrocystis* contain the peptide synthetase gene cluster, which is a two-component complex of 10 genes, *mcy* (A-J), controlling polyketide synthesis and peptide synthetases related to microcystin (MC) synthesis (35, 36). Only microcystin-producing cyanobacteria carry the *mcy* genes, and genetic differences within this gene cluster determine the level of production of the secreted microcystins. It is these genes that can be used as biomarkers for the early detection of cyanotoxic species, which is also confirmed by the results of the present study.

The obtained results of the qPCR analysis proved the presence of cyanobacteria in all samples and were compared with the chemical and hydrobiological analysis (table 2).

In the three samples from 2020 – Studena, the presence of a target gene (*mcyB*) was found, which belongs to the gene cluster involved in the biosynthesis of microcystin. Microcystins are synthesized on large multienzyme complexes consisting of polyketide synthases and nonribosomal peptide synthetases in *Anabaena*. Almost all of the 48 catalytic reactions required for microcystin biosynthesis can be attributed to the 10 proteins encoded in this 55 kb gene cluster (35, 36). Our results from the Studena dam from 2020, confirmed by all three types of analysis: chemical, hydrobiological (table 2) and molecular genetic analysis show the presence of blue-green algae and toxins produced by them.

## CONCLUSION

In conclusion, it should be emphasized that the results of analyzes for the presence of cyanotoxins are from single water samples of the Studena reservoir, which were taken during the warm summer and autumn seasons. There is a lack of a systematic survey that would enable the study of the development of cyanobacteria and their respective toxins in dynamics with more frequent sampling.

The results of molecular genetic analysis prove that it is necessary to cover a larger number of points in order to better compare the results.

In recent years, with the rapid development of molecular biology tools, DNA methods are increasingly

рат все по-широко приложение при оценката на риска за здравето на човека и околната среда. Идентификацията с qPCR осигурява бърз и конкретен инструмент за откриване на различни организми. Комбинираното използване на молекулярно генетични методи, високоефективната хроматографска техника и хидробиологичен анализ позволява пълна характеристика на водата, както и да се идентифицира и оцени степента на „замърсяване“ с цианотоксини и риска за здравето на човека и околната среда.

По отношение на сапробиологичния и трофичния статус яз. „Студена“ е в равновесно бетамезосапробно (олиго-мезотрофно) състояние, типично за повечето повърхностни водоеми, предназначени за питейно водоснабдяване. Фитопланктонните съобщества се състоят от видове, характерни за водоемите от тази географска ширина и климатични условия, имат съответната сезонна застъпеност, като синьо-зелените микроводорасли са често срещани в язовира.

Тези данни, взаимно допълващи се с резултатите от мониторинга на Басейнова дирекция „Западнобеломорски район“ (БД ЗБР), са полезни по отношение на охарактеризирането на водоема и възможността за определяне на подходящ подход при изследването на микроцистин-LR, както и на други водораслови токсини, а също и на нови замърсители, включени в Директива (ЕС) 2020/2184 от 16.12.2020 г. относно качеството на водата, предназначена за консумация от човека.

Резултатите са показателни за това, че при подходящи условия може да се намножат токсични микроводорасли в язовир „Студена“ и това да доведе до достигане, а възможно и превишаване на въведените норми за микроцистини в питейния язовир. Предвид изключителното значение на питейната вода за човешкото здраве са необходими обстойни проучвания както на разглеждания язовир „Студена“, така и на други уязвими водоеми, предназначени за питейно водоснабдяване, а също и на язовири и езера за рекреация и воден спорт.

### **Благодарности:**

*Екипът изказва благодарност за подкрепата на научноизследователската дейност чрез проект по договор КП-06-ОПР06/2 с ФНИ „Микроводораслите – скрита заплаха за националната сигурност?“, както и към Националната научна програма „Опазване на околната среда и намаляване на риска от неблагоприятни явления и природни бедствия“, одобрена с Решение на МС № 577/17.08.2018 г. и финансирана от МОН (Споразумение № ДО-230/06-12-2018).*

used in the assessment of risk to human health and the environment. Species identification by qPCR provides a rapid and specific tool to detect different organisms. The combined use of molecular genetic methods, highly efficient chromatographic techniques and hydrobiological analysis allows a complete characterization of the water, as well as to identify and assess the extent of cyanotoxin „pollution“ and the risk to human health and the environment.

Regarding the saprobiological and trophic status, Studena reservoir is in an equilibrium beta-mesosaprobe (oligo-mesotrophic) state, typical for most surface reservoirs intended for drinking water supply. Phytoplankton communities consist of species characteristic for water bodies of this latitude and climate, have the corresponding seasonal abundance, with blue-green microalgae being common in the dam.

These data, mutually complementary with the results of the monitoring of the Basin Directorate „Western White Sea Region“ (BD ZBR), are useful in terms of the characterization of the water body and the possibility of determining an appropriate approach in the study of microcystin-LR, as well as other algal toxins, and also of new pollutants included in Directive (EU) 2020/2184 of 16.12.2020 on the quality of water intended for human consumption.

The results are indicative of the fact that, under suitable conditions, toxic microalgae can multiply in the Studena dam and this will lead to reaching, and possibly exceeding, the introduced norms for microcystins in the drinking dam. Given the extreme importance of drinking water for human health, extensive studies are needed both of the considered Studena Dam and of other vulnerable water bodies intended for drinking water supply, as well as of dams and lakes for recreation and water sports.

### **Acknowledgments:**

*The team expresses its gratitude for the support of the scientific research activity through the project under contract КП-06-ОПР06/2 with the FNI „Microalgae - a hidden threat to national security?“, as well as to the National Scientific Program „Protection of the Environment and Reduction of the Risk of adverse phenomena and natural disasters“, approved by Decision of the Ministry of Interior No. 577/17.08.2018 and financed by the Ministry of Education and Culture (Agreement No. ДО-230/06-12-2018).*

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Portal for electronic administrative services, Geodesy, cartography and cadaster agency, Republic of Bulgaria, <https://kais.cadastre.bg/bg/Map>
2. Nabalov, N. The electricity industry of Bulgaria. Sofia, Tangra TanNakRa, 2011, 176 – 178. ISBN 978-954-378-081-5
3. EPA, Learn about Cyanobacteria and Cyanotoxins, <https://www.epa.gov/cyanohabs/learn-about-cyanobacteria-and-cyanotoxins>
4. Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption (recast 20.12.2020)
5. Rastogi, R.P.; Sinha, R.P.; Incharoensakdi, A. The cyanotoxin-microcystins: Current overview. *Rev. Environ. Sci. Bio/Technol.* 2014,13, 215–249.
6. Bouaïcha, N.; Miles, C.O.; Beach, D.G.; Labidi, Z.; Djabri, A.; Benayache, N.Y.; Nguyen-Quang, T. Structural Diversity, Characterization and Toxicology of Microcystins. *Toxins* 2019, 11, 714.
7. Díez-Quijada, L.; Prieto, A.I.; Guzmán-Guillén, R.; Jos, A.; Cameán, A.M. Occurrence and toxicity of microcystin congeners other than MC-LR and MC-RR: A review. *Food Chem. Toxicol.* 2019, 125, 106–132.
8. WHO. Cyanobacterial Toxins: Microcystin-LR in Drinking-Water Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. World Health Organization, 1998.
9. Meriluoto, J. Toxins of freshwater cyanobacteria (blue-green alge). *Forensic Science, Handbook of Analytical Separations, Vol. 2, Elsevier Science B.V., Chapter 11B, 359-390 (2000).*
10. A.A. de la Cruz, A. Hiskia, T. Kaloudis, N. Chernoff, D. Hill, M.G. Antoniou, X. He, K. Loftin, K. O'Shea, C. Zhao, M. Pelaez, C. Han, T.J. Lynch, D.D. Dionysiou. A review on cylindrospermopsin: the global occurrence, detection, toxicity and degradation of a potent cyanotoxin. *Environ. Sci. Processes Impacts*, 15 (11) (2013), pp. 1979-2003
11. L. Wormer, S. Cirés, D. Carrasco, A. Quesada. Cylindrospermopsin is not degraded by co-occurring natural bacterial communities during a 40-day study *Harmful Algae*, 7 (2) (2008), pp. 206-213.
12. WHO. Cyanobacterial toxins: cylindrospermopsins. Background document for development of WHO. Guidelines for drinking-water quality and Guidelines for safe recreational water environments. World Health Organization, 2020.
13. WHO. Cyanobacterial toxins: anatoxin-a and analogues. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality and Guidelines for safe recreational water environments. World Health Organization, 2020.
14. Y. Oshima. Post-column derivatization HPLC methods for paralytic shellfish poisons G.M. Hallegraef, D.M. Anderson, A.D. Cembella, H.O. Enevoldsen (Eds.), *Manual on Harmful Marine Microalgae*, UNESCO, Paris (1995), pp. 81-94.
15. K. Sivonen, G. Jones. Cyanobacterial toxins. I. Chorus, J. Bartram (Eds.), *Toxic Cyanobacteria in Water*, E and FN Spon, London (1999), pp. 41-111.
16. WHO. Cyanobacterial toxins: saxitoxins. Background document for development of WHO. Guidelines for Drinking-water Quality and Guidelines for Safe Recreational Water Environments. World Health Organization, 2020.
17. V. Pavlova, P. Babica, D. Todorova, Z. Bratanova, B. Maršálek "Contamination of some reservoirs and lakes in Republic of Bulgaria by microcystins", *Acta Hydrochim. Hydrobiol.*, Germany (34 (5), 2006, 437 – 441.
18. V. Pavlova, M. Stoyneva, P. Pabica, J. Kohoutek, Zl. Bratanova „Microcystins conatmination and Cyanoprokaryotes blooms in some coastal Bulgarian wetlands”, Conference Preprint Book, Second International Conference on Water Resources, Technologies and Service Bulaqua 2007, Sofia, 221-226.
19. EN ISO-5667-3 Water quality - Sampling - Part 3: Preservation and handling of water samples.
20. Georgieva, V., Pavlova, V., Bratanova, Z. Hygienic assessment of the water reservoirs „Studena“, „Bistrica“ and „Pchelina“, based on performed hydrobiological analyzes and determination of some cyanotoxins. *Bulgarian Journal of Public Health.* 2015, 7 (4), 3-13.
21. Rusev, B. *Fundamentals of saprobiology.* 1993.
22. Svirčev Z., Krstić S., Simeunović J., Nakov T., Dulić T. Comparative Analysis of Water Quality Methods for the Monitoring of Eutrophication Regarding Implementation of WFD in Serbia. *Geographica Pannonica* 10/2006, p.32-42.
23. Rakocevic-Nedovic J, Hollert H. Phytoplankton community and chlorophyll a as trophic state indices of Lake Skadar (Montenegro, Balkan). *Environ Sci Pollut Res Int.* 2005;12(3):146-52. doi: 10.1065/espr2005.04.241. PMID: 15986998.
24. Bulletin on the state of surface and underground water bodies in the Western White Sea Region for basin management in 2017, West White Sea Basin Directorate, 2018.
25. Bulletin on the state of surface and underground water bodies in the Western White Sea Region for basin management in 2018, West White Sea Basin Directorate, 2019.
26. Bulletin on the state of surface and underground water bodies in the Western White Sea Region for basin management in 2019, West White Sea Basin Directorate, 2020.
27. Bulletin on the state of surface and underground water bodies in the Western White Sea Region for basin management in 2020, West White Sea Basin Directorate, 2021.
28. Bulletin on the state of surface and underground water bodies in the Western White Sea Region for basin management in 2021, West White Sea Basin Directorate, 2022.
29. Nägeli, C. Gattungen einzelliger Algen, physiologisch und systematisch bearbeitet. *Neue Denkschriften der Allg. Schweizerischen Gesellschaft für die Gesamten Naturwissenschaften.* 1849, 10(7): i-viii, 1-139. [https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species\\_id=30023](https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=30023)
30. Graham J.L., Loftin K.A., Meyer M.T., Ziegler A.C. Cyanotoxin mixtures and taste-and-odor compounds in cyanobacterial blooms from the Midwestern United States. *Environ. Sci. Technol.* 2010;44:7361–7368.
31. Pavlova, V., M. Stoyneva, V. Georgieva, D. Donchev, L. Spoo, J. Meriluoto, Z. Bratanova and I. Karadjova. New records of microcystins in some Bulgarian water bodies of health and conservational importance. *JWARP*, 6, 446-453. doi:10.4236/jwarp.2014.65044, 2014.



32. Georgieva, V., Pavlova, V., Bratanova, Z. (2015) Hygienic assessment of the water reservoirs Studena, Bistica and Pchelina, based on performed hydrobiological analyzes and determination of some cyanotoxins. *Bulgarian journal of public health*, 7 (4), 3-13.
33. Graham, J., Loftin, K., Meyer, M., and Ziegler, A. (2010). Cyanotoxin mixtures and taste-and-odor-compounds in cyanobacterial blooms from the midwestern United States. *Environmental Science and Technology*, 44(19): 7361-7368.
34. Hanne Kaas, Peter Henriksen, Saxitoxins (PSP toxins) in Danish lakes, *Water Research*, Volume 34, Issue 7, 2000, 2089-2097, ISSN 0043-1354, [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(99\)00372-3](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(99)00372-3).
35. Tillett, D., Dittman, E., Erhard, M., von Doehren, H., Boerner, T., Neilan, B., 2000. Structural organization of microcystin biosynthesis in *Microcystis aeruginosa* PCC 7806: an integrated peptidepolyketide synthetase system. *Chemistry and Biology* 7, 753–764
36. Pearson, L.A., Hisbergues, M., Boerner, T., Dittmann, E., Neilan, B.A., 2004. Inactivation of an ABC transporter gene, *mcyH*, results in loss of microcystin production in the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* PCC 7806. *Applied and Environmental Microbiology* 70, 6370–6378.

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. Вера Павлова, дм  
Национален център по общественото здраве и анализи  
София 1431, бул. „Акад. Иван Евстр. Гешов“15  
[v.pavlova@ncpha.government.bg](mailto:v.pavlova@ncpha.government.bg)

**Address for correspondence:**

Assoc. Prof. Vera Pavlova  
National center of public health and analyses,  
“Acad. Ivan Evstr. Geshov” blvd 15, Sofia, Bulgaria  
[v.pavlova@ncpha.government.bg](mailto:v.pavlova@ncpha.government.bg)

## ОПРЕДЕЛЯНЕ АЛЕЛНАТА ЧЕСТОТА И РАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО НА ОТДЕЛНИТЕ ХАПЛОТИПОВЕ СРЕД БЪЛГАРСКА ПРОФЕСИОНАЛНО ЕКСПОНИРАНА НА ОЛОВО ПОПУЛАЦИЯ НА БАЗАТА НА ALAD ГЕНЕН ПОЛИМОРФИЗЪМ (RS1800435C/G) И ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ПРОГНОЗЕН БИОМАРКЕР ЗА ПРЕВЕНЦИЯ НА ОЛОВНА ИНТОКСИКАЦИЯ

Христиан Димбарев,  
Цвета Георгиева, Донка Димбарева

Национален център по общественото здраве и анализи

## DETERMINATION OF ALLELE FREQUENCY AND DISTRIBUTION OF SEPARATE HAPLOTYPES AMONG BULGARIAN POPULATION OCCUPATIONALLY EXPOSED TO LEAD BASED ON ALAD GENE POLYMORPHISM (RS1800435C/G) AND POSSIBILITY OF USING IT AS A PREDICTIVE BIOMARKER FOR THE PREVENTION OF LEAD INTOXICATION

Hristian Dimbarev,  
Tsveta Georgieva, Donka Dimbareva

National Center for Public Health and Analyses

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Оловото представлява силно токсичен метал, чието широко разпространение е причина за значителни замърсявания на околната среда и здравословни проблеми в световен мащаб. Редица скорошни проучвания установиха, че хроничното излагане на олово води до отравяне с олово с по-висока честота от очакваната. Възникват въпроси: Какви показатели се изследват при професионално експонирани лица? Подходящи ли са? Необходими ли са нови стратегии и биомаркери? Има ли проследимост на резултатите в динамиката и какви са устойчивите мерки за намаляване на риска?

**Цел:** Целта на настоящото изследване е да се определи алелната честота и разпределението на отделните хаплотипове сред българска професионално експонирана на олово популация на базата на ALAD генен полиморфизъм (rs1800435C/G) и възможността за използването му като прогнозен биомаркер за превенция на оловна интоксикация

**Материал и методи:** Обект на това изследване са 61 мъже от българската индустрия за рециклиране на батерии. Измерени са следните биомаркери: разпределение на полиморфизма rs1800435C/G чрез RT-PCR метод; съдържание на олово в кръвта; хематологични и биохимични параметри; нива на ДАЛК (делта-амино левулинова киселина) в урината.

**Резултати и обсъждане:** Данните от генотипизирането показват категоричен превес на хомозиготен CC генотип с честота от 77,05%, спрямо честота от 22,95% хетерозиготен CG генотип сред изследваните. При индивидите с хетерозиготен CG генотип като цяло се наблюдават по-високи нива на олово в кръвта спрямо индивидите с хомозиготен CC генотип, което ги определя

### ABSTRACT

**Introduction:** Lead is a highly toxic metal whose widespread use is the cause of significant environmental pollution and health problems worldwide. A number of recent studies have found that chronic exposure to lead leads to lead poisoning at a higher rate than expected. Questions arise - what indicators are examined in occupationally exposed persons; are they suitable? Are new strategies and biomarkers needed? Is there traceability of the results in dynamics; What are the sustainable risk mitigation measures?

**Aim:** The aim of the present study is to determine the allelic frequency and distribution of individual haplotypes among a Bulgarian population occupationally exposed to lead based on the ALAD gene polymorphism (rs1800435C/G) and the possibility of its use as a predictive biomarker for the prevention of lead intoxication.

**Material and methods:** The subjects of this research are 61 men from the Bulgarian battery recycling industry. The following biomarkers were measured: distribution of the rs1800435C/G polymorphism by RT-PCR method; blood lead content; hematological and biochemical parameters; dALA (delta-amino levulinic acid) levels in urine.

**Results and Discussion:** The genotyping data show a definite predominance of homozygous CC genotype with a frequency of 77.05% compared to a frequency of 22.95% heterozygous CG genotype among the examined. Individuals with the heterozygous CG genotype generally have higher blood lead levels compared to individuals with the homozygous CC genotype, defining them as a population at risk because of their higher

като популация в риск, заради по-високата им индивидуална чувствителност към оловна интоксикация. Установени са тенденции на зависимост между генотипа и екскрецията на ДАЛК в урината в посока повишена уринна екскреция на ДАЛК при хетерозиготите.

**Заключение:** Трудно е да се реши кой генотип е „застрашен“ или т.нар. „генотип в риск“, тъй като резултатите показват, че всеки генотип е податлив на един или повече неблагоприятни фактори на средата. Установени са тенденции на зависимост между екскрецията на олово и генотипното разпределение, които налагат по-задълбочени проучвания за потвърждаване или отхвърляне на тази хипотеза.

**Ключови думи:** полиморфизъм, rs1800435C/G, ALAD, олово, риск за здравето

## ВЪВЕДЕНИЕ

Оловото е светъл сребрист метал, леко синкав в суха атмосфера. Той започва да се опетнява при контакт с въздуха, като по този начин образува сложна смес от съединения в зависимост от дадените условия. Човешките дейности, като минно дело, производство и изгаряне на изкопаеми горива, са довели до натрупването на олово и неговите съединения в околната среда, включително въздуха, водата и почвата.

Оловото се използва за производство на батерии, козметика, метални изделия като боеприпаси, тръби и др. (1, 2). То е силно токсично и следователно неговата употреба в различни продукти като бои, бензин и др. не е безопасна за човешкото здраве. Основните източници на експозиция на олово са бои на основата на олово, бензин, козметика, играчки, домашен прах, замърсени почви, промишлени емисии (3, 4). Особено място заемат професионално експонираните лица, работещи предимно в производството и рециклирането на акумулаторни батерии. Податливостта на индивида към вредните ефекти на оловото зависи и от генетичните вариации, характеризирани се с генетични полиморфизми (5).

По данни на Българската асоциация на металургичната индустрия в България за периода 2012 - 2018 г. производството на първично и вторично олово, включително производството на акумулатори, в България се е увеличило почти двойно. През 2012 г. Центърът за контрол и превенция на заболяванията (CDC) на Съединените щати намали двойно границата на олово в кръвта от 10 µg/dl на 5 µg/dl при експозиция на околната среда. От друга страна, през 2017 г. Международната водеща асоциация (ILA) и Асоциацията на европейските производители на автомобилни и индустриални акумулатори (EUROBAT) се обърнаха към ГД „Здраве и безопасност на храните“ (SANTE) към Европейската агенция за безопасност и здраве при работа на Европейската комисия с искане граничните стойности на олово в работната среда да бъдат „ревизирани и изменени възможно най-скоро“.

individual susceptibility to lead intoxication. Trends of dependence between the genotype and dALA excretion in urine were found in the direction of increased urinary dALA excretion in heterozygotes.

**Conclusion:** It is difficult to decide which genotype is „threatened“, or so-called. „genotype at risk“ because the results show that each genotype is susceptible to one or more adverse environmental factors. Trends of dependence between lead excretion and genotypic distribution were found, which warrant further studies to confirm or reject this hypothesis.

**Key words:** polymorphism, rs1800435C/G, ALAD, lead, health risk

## INTRODUCTION

Lead is a bright silvery metal, slightly bluish in a dry atmosphere. It begins to tarnish on contact with air, thus forming a complex mixture of compounds depending on the given conditions. Human activities such as mining, manufacturing and burning of fossil fuels have led to the accumulation of lead and its compounds in the environment, including air, water and soil.

Lead is used to make batteries, cosmetics, metal products such as ammunition, pipes, etc. (1, 2). It is highly toxic and hence its use in various products such as paints, gasoline, etc. it is not safe for human health. The main sources of lead exposure are lead-based paints, gasoline, cosmetics, toys, household dust, contaminated soils, and industrial emissions (3, 4). Special attention should be paid to occupationally exposed persons working primarily in the production and recycling of storage batteries. An individual's susceptibility to the harmful effects of lead also depends on genetic variation characterized by genetic polymorphisms (5).

According to data from the Bulgarian Association of the Metallurgical Industry in Bulgaria, for the period 2012 - 2018, the production of primary and secondary lead, including the production of batteries, in Bulgaria has almost doubled. In 2012, the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) halved the blood lead limit from 10 µg/dl to 5 µg/dl for environmental exposure. On the other hand, in 2017 the International Lead Association (ILA) and the European Association of Automotive and Industrial Battery Manufacturers (EUROBAT) approached DG Health and Food Safety (SANTE) of the European Agency for Safety and Health at Work of the European Commission requesting that the limit values for lead in the working environment be „reviewed and amended as soon as possible“.

## ЦЕЛ

Да се определи алелната честота и разпределението на отделните хаплотипове сред българска професионално експонирана на олово популация на базата на ALAD генен полиморфизъм (rs1800435C/G) и възможността за използването му като прогнозен биомаркер за превенция на оловна интоксикация.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обект на това изследване са 61 мъже от българската индустрия за рециклиране на батерии. Измерени са следните биомаркери: разпределение на полиморфизма rs1800435C/G чрез RT-PCR метод; съдържание на олово в кръвта; хематологични и биохимични параметри; нива на ДАЛК (делта-амино левулинова киселина) в урината. Всички лица са подписали информирано съгласие за провеждане на изследването.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Данните от генотипизирането (Табл. 1) показват категоричен превес на хомозиготен CC генотип с честота от 77,05% спрямо честота от 22,95 % хетерозиготен CG генотип сред изследваните.

**Табл. 1.** Алелна честота на изследваните 61 работници от българската индустрия за рециклиране на батерии

Генотип / Genotype	Брой / Count	%	Алелна честота / Allele frequency	Брой / Count	%
CC	47	77,05	C	108	88,52
CG	14	22,95	G	14	11,48
Общо / Total	61		Общо / Total	122	

Последващият анализ на данните цели да установи съществува ли корелация между измерените стойности на олово в кръвта, броя на червените кръвни клетки, съдържание на хемоглобин в кръвта и генотипа.

При индивидите с хетерозиготен CG генотип като цяло се наблюдават по-високи нива на олово в кръвта спрямо индивидите с хомозиготен CC генотип при еднаква или сходна експозиция на олово в работната среда.

Анализирането на данните за евентуална връзка между нивата на олово в кръвта и броя на червените кръвни клетки (Фиг. 1) по генотип не открива корелация. Това означава, че както генотипът, така и оловната токсичност не могат да бъдат пряко свързани с процесите на образуване и/или разрушаване на еритроцитите.

## AIM

The aim of the present study is to determine the allelic frequency and distribution of individual haplotypes among a Bulgarian population occupationally exposed to lead based on the ALAD gene polymorphism (rs1800435C/G) and the possibility of its use as a predictive biomarker for the prevention of lead intoxication.

## MATERIAL AND METHODS

The subjects of this research are 61 men from the Bulgarian battery recycling industry. The following biomarkers were measured: distribution of the rs1800435C/G polymorphism by RT-PCR method; blood lead content; hematological and biochemical parameters; dALA (delta-amino levulinic acid) levels in urine. All individuals signed an informed consent to conduct the study.

## RESULTS AND DISCUSSION

The genotyping data (Table 1) show a definite predominance of homozygous CC genotype with a frequency of 77.05% compared to a frequency of 22.95% heterozygous CG genotype among the examined.

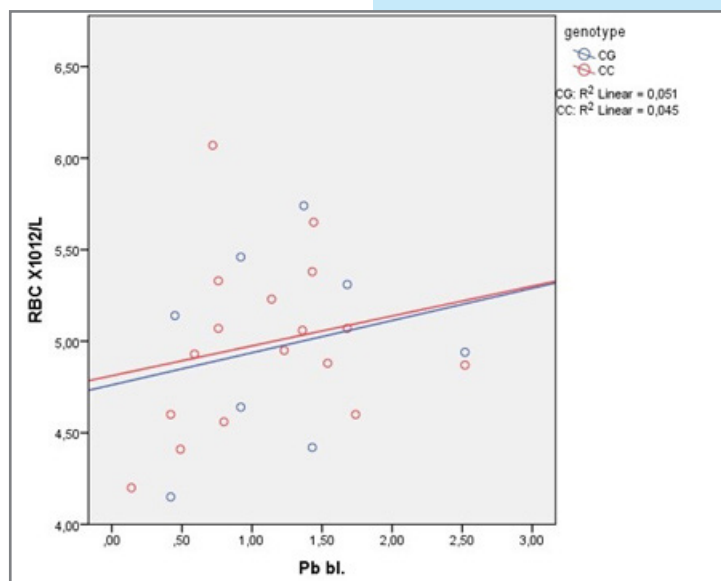
**Table 1.** Allele frequency of the studied 61 workers from the Bulgarian battery recycling industry

The subsequent analysis of the data aims to determine whether there is a correlation between the measured blood lead values, the number of red blood cells, the hemoglobin content of the blood and the genotype.

Individuals with the heterozygous CG genotype generally have higher blood lead levels than individuals with the homozygous CC genotype for the same or similar occupational lead exposure.

Analysis of the data for a possible relationship between blood lead levels and red blood cell count (Fig. 1) by genotype revealed no correlation. This means that both genotype and lead toxicity cannot be directly related to the processes of erythrocyte formation and/or destruction.

**Фиг. 1.** Нива на олово в кръвта ( $\mu\text{mol/L}$ ) и брой на червените кръвни клетки по генотип

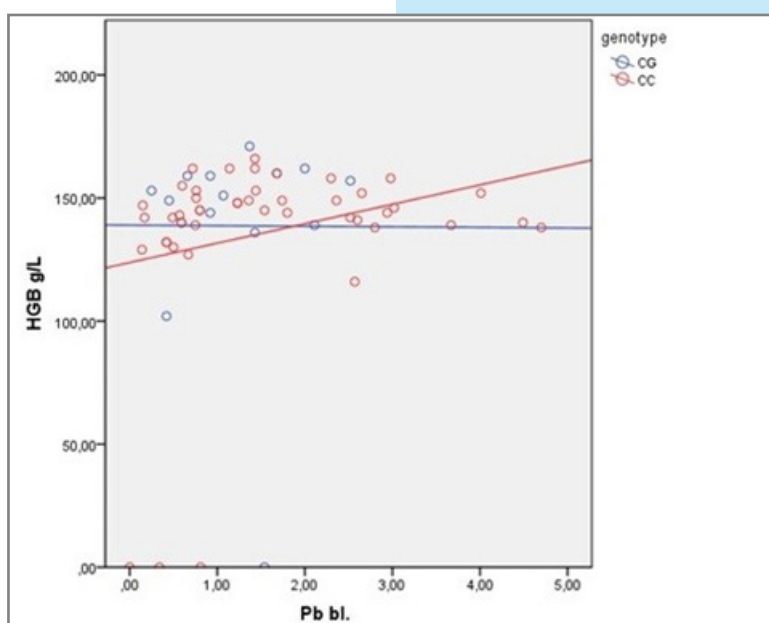


**Fig. 1.** Blood lead levels ( $\mu\text{mol/L}$ ) and red blood cell count by genotype

При анализа на данните по отношение наличието на корелация между нивата на олово в кръвта и количество на хемоглобин по генотип (Фиг. 2) се открива такава. Този резултат е в съответствие с данните, получени и от други проучвания, както и с патогенезата на оловната интоксикация. При хетерозиготите нивата на олово в кръвта са статистически значимо по-високи в сравнение с хомозиготите, което ги определя като популация в риск, заради по-високата им индивидуална чувствителност към оловна интоксикация. Респективно по-високите нива на олово в кръвта определят нарушената синтеза на хема при хетерозиготите и съответно намаленото количество на хемоглобин в еритроцитите.

When analyzing the data regarding the presence of a correlation between blood lead levels and hemoglobin amount by genotype (Fig. 2), such was found. This result is consistent with data obtained from other studies as well as with the pathogenesis of lead intoxication. Heterozygotes have statistically significantly higher blood lead levels than homozygotes, which defines them as a population at risk because of their higher individual susceptibility to lead intoxication. Respectively, the higher levels of lead in the blood determine the impaired heme synthesis in the heterozygotes and the correspondingly reduced amount of hemoglobin in the erythrocytes.

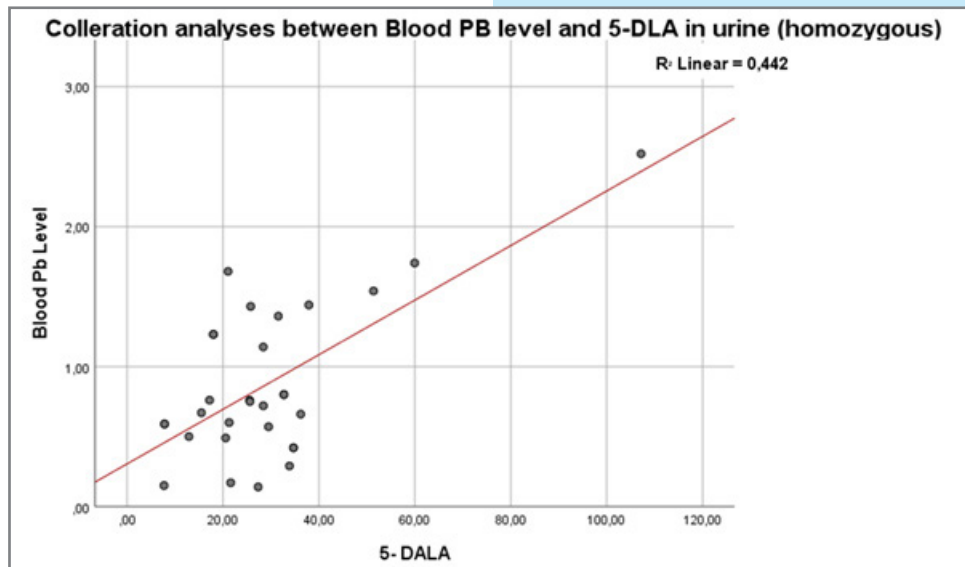
**Фиг. 2.** Нива на олово в кръвта ( $\mu\text{mol/L}$ ) и количеството хемоглобин по генотип



**Fig. 2.** Blood lead levels ( $\mu\text{mol/L}$ ) and hemoglobin amount by genotype

Интерес представлява и зависимостта между генотипа, нивата на олово в кръвта и уринната екскреция на ДАЛК, която се използва като биомаркер за определяне на тежестта на оловна интоксикация.

**Фиг. 3.** Зависимост между нива на олово в кръвта ( $\mu\text{mol/L}$ ) и екскрецията на ДАЛК в урината ( $\text{mg/l}$ ) при хомозиготен *CC* генотип

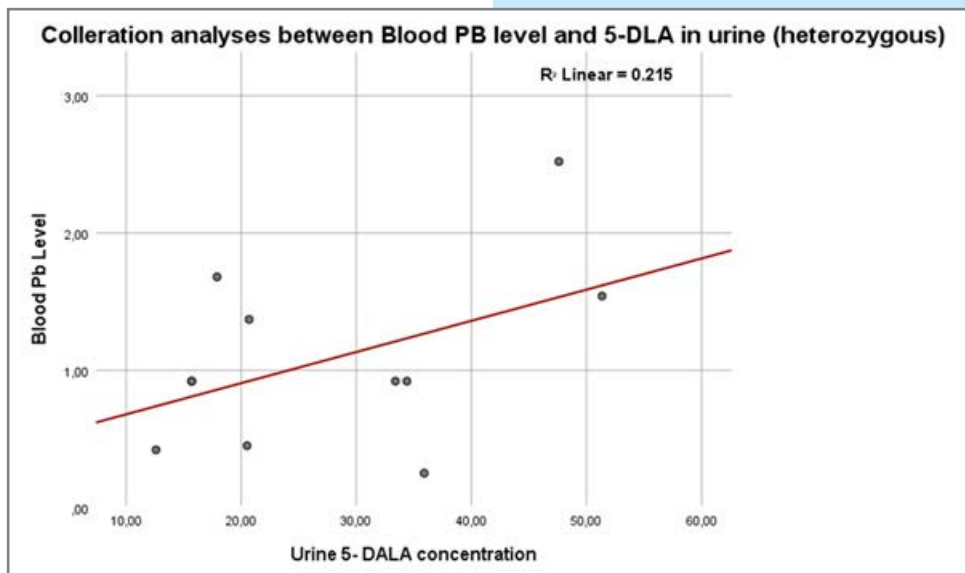


**Фиг. 4.** Зависимост между нива на олово в кръвта ( $\mu\text{mol/L}$ ) и екскрецията на ДАЛК в урината ( $\text{mg/l}$ ) при хетерозиготен *CG* генотип

Also of interest is the relationship between genotype, blood lead levels and dALA urinary excretion, which is used as a biomarker to determine the severity of lead intoxication.

**Fig. 3.** Dependence between blood lead levels ( $\mu\text{mol/L}$ ) and urinary dALA excretion ( $\text{mg/l}$ ) in homozygous *CC* genotype

**Fig. 4.** Dependence between blood lead levels ( $\mu\text{mol/L}$ ) and urinary dALA excretion ( $\text{mg/l}$ ) in heterozygous *CG* genotype



При настоящото изследване са установени тенденции на зависимост между генотипа и екскрецията на ДАЛК в урината в посока повишена уринна екскреция на ДАЛК при хетерозиготите (Фиг. 3 и Фиг. 4), но предвид малката извадка не може категорично да се определи дали лицата с хомозиготен или хетерозиготен генотип са с повишена чувствителност към интоксикация с олово.

Разработена и валидирана е надеждна методология за откриване и анализ на алелна дискриминация на базата

In the present study, trends of dependence between genotype and urinary dALA excretion were established in the direction of increased urinary dALA excretion in heterozygotes (Fig. 3 and Fig. 4), but given the small excerpt, it cannot be definitively determined whether individuals with homozygous or heterozygous genotype have increased susceptibility to lead intoxication.

A reliable methodology for the detection and analysis of allelic discrimination based on the ALAD gene

на ALAD генен полиморфизъм rs1800435 и определяне на съответния генотип, високо специфична за анализирания C/G SNP.

Определени са алелната честота и индивидуалните генотипове сред българска популация по отношение на rs1800435 полиморфизъм в гена ALAD.

Уставновена е зависимост на по-високи концентрации на олово в кръвта, занижени нива на хемоглобин и повишена уринна екскреция на ДАЛК при АЛАД-2 хетерозиготите, доказващо връзката между генотипа и индивидуалната чувствителност към олово.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото изследване е първо за българска популация и в частност за работниците от българското производство на акумулатори, професионално експонирани на олово. Макар и проведено с малко на брой участници, данните за генотипно разпределение съответстват на данните за европейска популация, публикувани в научната литература.

Трудно е да се реши кой генотип е „застрашен“ или т.нар. „генотип в риск“, тъй като резултатите показват, че всеки генотип е податлив на един или повече неблагоприятни фактори на средата. Това налага бъдеща работа в тази насока, включваща както по-голям брой експонирани лица, така и тестването за повече генетични фактори. Това ще позволи диференцирането на индивиди с повишена индивидуална чувствителност към интоксикация с олово и предприемането на навременни здравно-профилактични мерки с цел недопускане на оловна интоксикация и всички свързани с нея неблагоприятни здравни ефекти при т.нар. „ранима популация“, представляваща индивиди с повишена индивидуална генетично обусловена чувствителност.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 98, 2010.
2. Jaishankar, M., et al., Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol*, 2014, 7(2): p. 60-72.
3. Gerhardtsson, L., et al., Blood lead concentration after a shotgun accident. *Environ Health Perspect*, 2002, 110(1): p. 115-7.

### Адрес за кореспонденция:

Гл. ас. инж. Донка Димбарева, дб  
Национален център по общественото здраве и анализи  
е-поща: d.dimbareva@ncpha.government.bg

polymorphism rs1800435 and determination of the corresponding genotype, highly specific for the analyzed C/G SNP, was developed and validated.

The allelic frequency and individual genotypes among the Bulgarian population with regard to the rs1800435 polymorphism in the ALAD gene were determined.

A correlation of higher blood lead concentrations, decreased hemoglobin levels, and increased dALA urinary excretion was established in ALAD-2 heterozygotes, proving the relationship between genotype and individual sensitivity to lead.

## CONCLUSIONS

The present study is first for a Bulgarian population and in particular for the workers from the Bulgarian battery production, occupationally exposed to lead. Although conducted with a small number of participants, the genotypic distribution data correspond to European population data published in the scientific literature.

It is difficult to decide which genotype is „threatened“ or so-called. „genotype at risk“ because the results show that each genotype is susceptible to one or more adverse environmental factors. This calls for future work in this direction, including both a larger number of exposed individuals and the testing of more genetic factors, which will allow the differentiation of individuals with increased individual susceptibility to lead intoxication and the initiation of timely preventive health measures aimed at preventing of lead intoxication and all related adverse health effects in the so-called „vulnerable population“ representing individuals with increased individual genetically determined susceptibility.

4. da Cunha Martins A et al. Effects of Lead Exposure and Genetic Polymorphisms on ALAD and GPx Activities in Brazilian Battery Workers, *J Toxicol Environ Health A*. 2015; 78(16):1073-8.
5. A. Moreira, et al Genotyping an ALAD Polymorphism with Real-Time PCR in Two Populations from the Iberian Peninsula, *Biochem Genet* DOI 10.1007/s10528-012-9500-x, Springer Science+Business Media, LLC, 2012.

### Address for correspondence:

Asst. Prof. Eng. Donka Dimbareva, PhD  
National Center for Public Health and Analyses  
e-mail: d.dimbareva@ncpha.government.bg

## МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНИ УВРЕЖДЕНИЯ ПРИ МЕДИЦИНСКИ СЕСТРИ В ХИРУРГИЧНИ ОТДЕЛЕНИЯ В БОЛНИЦИ

Верислав Станчев, Катя Вангелова

Национален център по общественото здраве и анализи

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Здравеопазването е сектор с висок риск от мускулно-скелетни увреждания.

**Цел:** Проучване на работното натоварване, честотата и локализацията на мускулно-скелетни увреждания при медицински сестри от хирургични отделения в болници и рискови фактори, свързани с дейността.

**Материал и методи:** Проучването обхваща 156 медицински сестри, жени, от хирургични отделения в болници в гр. София. Медицинските сестри са на средна възраст  $46,70 \pm 9,91$  г., трудов стаж  $24,33 \pm 10,78$  г. За събиране на данни е използвана анкетна карта с включени въпроси за работни пози, работни движения и характеристики на дейността. Приложен е адаптиран „Стандартизиран скандинавски въпросник за анализ на мускулно-скелетните симптоми“. Информация за диагностицирани от лекар мускулно-скелетни заболявания е събрана с адаптиран въпросник за оценка на индекс на работоспособност.

**Резултати:** Честотата на мускулно-скелетни оплаквания е висока. С най-висока честота са оплакванията в областта на кръста, гърба и врата. Диагностицираните от лекар заболявания на мускулно-скелетната система са в съответствие с оплакванията. Данните от регресионния анализ показват, че работата с навеждане, извиване и протягане и неравномерното разпределение на работното натоварване са предиктори на мускулно-скелетните оплаквания.

**Заключение:** Резултатите насочват към допълнително проучване на ергономичните характеристики на работните места, работния процес, заеманите работни пози и работни движения, с цел подобряване на условията на труд и опазване на здравето на медицински сестри, работещи в хирургични отделения в болници.

**Ключови думи:** хирургични медицински сестри, мускулно-скелетни увреждания, мускулно-скелетни заболявания, работни пози, работни движения

### ВЪВЕДЕНИЕ

Медицинските сестри в болници работят при кратки срокове за изпълнение на задачите, значително нервно-психично напрежение и стрес, сменен режим на работа,

## MUSCULOSKELETAL DISORDERS IN NURSES IN SURGERY WARDS IN HOSPITALS

Verislav Stanchev, Katya Vangelova

National Center of Public Health and Analyses

### ABSTRACT

**Introduction:** Healthcare is a sector with a high risk of musculoskeletal disorders.

**Aim:** A study of the workload, the frequency and localization of musculoskeletal disorders in nurses in surgery wards in hospitals and risk factors related to the activity.

**Material and methods:** The study comprised 156 female nurses from surgery wards in hospitals in Sofia. The nurses have an average age of  $46,70 \pm 9,91$  years and length of services  $24,33 \pm 10,78$  years. A questionnaire was used to collect data, including questions about working positions, work movements and characteristics of the activity. An adapted „Standardized Nordic questionnaire for the analysis of musculoskeletal symptoms“ is applied. Information on musculoskeletal diseases diagnosed by a doctor was collected with an adapted questionnaire for assessment of the work ability index.

**Results:** The frequency of musculoskeletal complaints is high. Complaints in the low back, the back and neck are in the lead. The diseases of the musculoskeletal system diagnosed by a doctor are in accordance with the complaints. The data from the regression analysis show that the work with bending, twisting and stretching, and the uneven distribution of workload, are predictors of the musculoskeletal complaints.

**Conclusion:** The results point to a further study of the ergonomic characteristics of workplaces, the work process, working positions and work movements, in order to improve the working conditions and protect the health of nurses working in surgery wards in hospitals.

**Key words:** surgical nurses, musculoskeletal disorders, musculoskeletal diseases, work postures, work movements

### INTRODUCTION

The nurses in hospitals work under short deadlines for completing the tasks, significant nervous and mental stress and anxiety, working in shifts, continuous work



продължителна работа прави и неудобни работни пози, прилагане на усилие, бутане и дърпане на помощни средства или оборудване и др. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Мускулно-скелетните увреждания са широко разпространени и са причина за значителна част от отсъствията по болест (8).

При медицински сестри в болници честотата на мускулно-скелетни оплаквания е висока. При част от проучванията мускулно-скелетни оплаквания има при над 90% от работещите (6, 9, 10). Значим фактор за това е възрастта на работещите, като честотата на мускулно-скелетни увреждания се повишава с възрастта (6, 11, 12). Мускулно-скелетните увреждания се повлияват значимо от характеристики на дейността и условията на труд (4, 6).

Значителна част от проучванията на мускулно-скелетни увреждания при медицински сестри в болници обхващат всички работещи или персонал от отделения с различен профил, като данните за работещи в хирургични отделения са ограничени (4, 6, 13). Проучванията показват висока честота на мускулно-скелетни оплаквания сред хирургични медицински сестри, като тя е сравнима с данни за спешни и интензивни отделения (14). С най-висока честота са оплакванията в областта на кръста (14, 15, 16). У нас проучване при хирургични сестри представя данни за разпределение и продължителност на дейности, вкл. и такива с повишен риск за мускулно-скелетната система, без да се анализират мускулно-скелетните оплаквания на работещите (17).

## ЦЕЛ

Да се проучи работното натоварване, честотата и локализацията на мускулно-скелетни оплаквания и заболявания при медицински сестри от хирургични отделения в болници и рискови фактори свързани с дейността.

## МЕТОДИ

Проучването обхваща 156 медицински сестри от хирургични отделения в болници в гр. София. Медицинските сестри са на средна възраст  $46,70 \pm 9,91$  г., трудов стаж  $24,33 \pm 10,78$  г. Проведено е анонимно анкетно проучване с включени въпроси за работни пози и работни движения, както и характеристики на дейността. Приложен е адаптиран „Стандартизиран скандинавски въпросник за анализ на мускулно-скелетните симптоми“ (18), който позволява точна идентификация на свързаните с оплаквания зони на мускулно-скелетната система чрез приложената към въпросника графична карта на човешкото тяло. Информацията за диагностицирани от лекар мускулно-скелетни заболявания е събрана с адаптиран въпросник за оценка на индекса на работоспособност, разработен от Финландския институт за здраве при работа (19), преведен и адаптиран у нас (20).

Проучени са възрастови аспекти на разпространението и локализацията на мускулно-скелетни оплаквания и увреждания, като обхванатите сестри са разделени на две групи: до и над 45 г. За статистическата обработка на ре-

while standing, and uncomfortable working postures, work with physical exertion, pushing, pulling aid tools or equipment, etc. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Musculoskeletal disorders are widespread and are the cause of the major part of the absences due to ill health (8).

In nurses in hospitals, the frequency of musculoskeletal complaints is high. In some studies, musculoskeletal complaints are encountered in more than 90 % of the workers (6, 9, 10). An important factor for that is the age of the workers, the frequency of musculoskeletal disorders increasing with age (6, 11, 12). Musculoskeletal disorders are affected significantly by characteristics of the activity and the working conditions (4, 6).

A significant part of the studies of musculoskeletal disorders in nurses in hospitals covers all workers or staff from wards with varied profiles and the data for staff in surgery wards are limited (4, 6, 13). The studies show high frequency of musculoskeletal complaints among surgical nurses, which is comparable to emergency and intensive care unit data (14). The most common are complaints in the low back (14, 15, 16). In our country, a study among surgical nurses presents data on the distribution and duration of activities, including those with an increased risk for the musculoskeletal system, without analyzing the musculoskeletal complaints of the workers (17).

## AIM

To study the workload, the frequency and localization of musculoskeletal complaints and diseases in nurses in surgery wards in hospitals and risk factors related to the activity.

## METHODS

The study comprised 156 female nurses from surgery wards in hospitals in Sofia. The nurses have an average age of  $46,70 \pm 9,91$  years and length of services  $24,33 \pm 10,78$  years. An anonymous survey was conducted with questions on working positions and work movements and characteristics of the activity. An adapted „Standardized Nordic questionnaire for the analysis of musculoskeletal symptoms“ (18) is applied, which allows accurate identification of the areas of the musculoskeletal system related to the complaints through the graphic map of the human body attached to the questionnaire. The information on musculoskeletal diseases diagnosed by a doctor was collected with an adapted questionnaire for assessment of the work ability index, developed by the Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) (19), translated and adapted in Bulgaria (20).

Age aspects of the prevalence and localization of musculoskeletal complaints and disorders were studied, and the nurses covered were divided into two groups: up to and over 45 years of age. For statistical processing of

зультатите са използвани  $\chi^2$  тест, t-тест на Стюдънт, дисперсионен анализ, регресионен анализ. Статистическите анализи са извършени със SPSS 20.0.

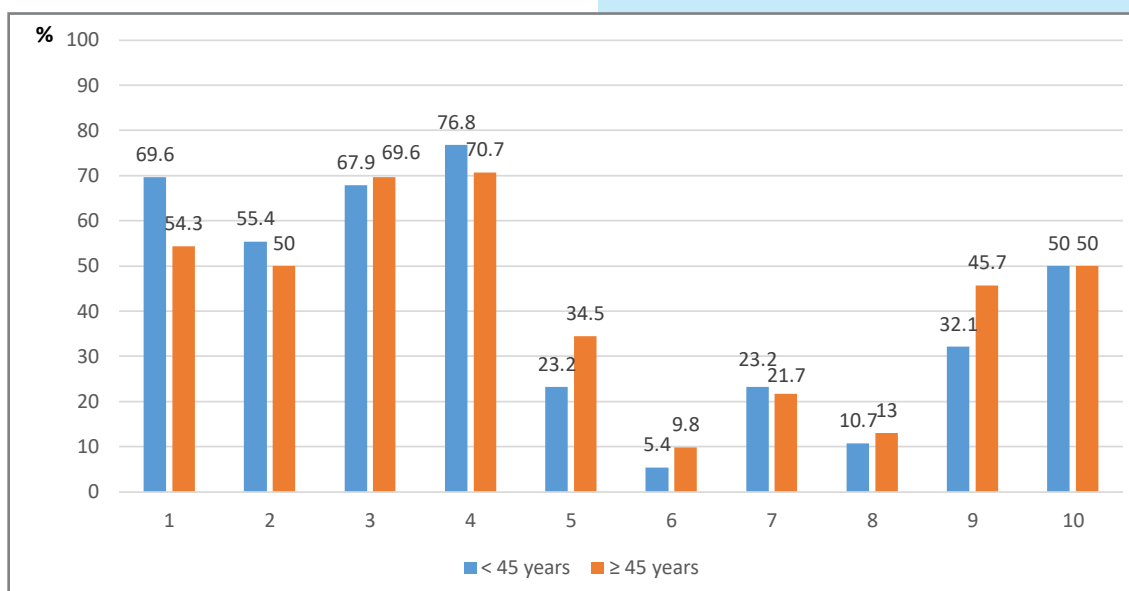
## РЕЗУЛТАТИ

Мускулно-скелетните оплаквания през последната година са с висока честота, като оплаквания имат 91,7% от работещите. С 3 и повече оплаквания са 68,6% от работещите. Водещи са оплакванията в областта на кръста (72,7%), следвани от гърба (69,3%), врата (62%) и раменете (52%). Общият брой мускулно-скелетни оплаквания е по-висок при по-възрастните лица, като разликата не е значима (<45 г. – 4,14±2,12; ≥45 г. – 4,18±2,49). По-висока е честотата на оплаквания в областта на врата, раменете и кръста при по-младите лица и в крайниците при по-възрастните, като разликите не са значими (Фиг. 1).

the results were used  $\chi^2$  test, Student's t-test, analysis of variance, regression analysis. The data were processed with SPSS 20.0.

## RESULTS

Musculoskeletal complaints in at least one area of the body during last year have 91.7% of nurses. Three or more complaints have 68.6% of workers. Most common are the complaints in the area of the low back (72.7%), followed by those in the back (69.3%), neck (62%), and shoulders (52%). The total number of musculoskeletal complaints is higher in the elderly, the difference not being significant (<45 years of age – 4,14 ± 2,12; ≥45 years of age – 4,18 ± 2,49). The frequency of complaints is higher in the area of the neck, shoulders and low back in younger individuals and in the limbs in the elderly, the differences not being significant (Fig. 1)



**Фиг. 1.** Мускулно-скелетни оплаквания при медицински сестри в хирургични отделения на болници, по възраст и анатомични области: 1 - врат, 2 – рамене, 3 – гръб, 4 – кръст, 5 - ръце, 6 – лакти, 7 – китка/пръсти, 8 – бедра, 9 – колена, 10 – стъпала и общ брой оплаквания

Мускулно-скелетните оплаквания затрудняват ежедневните дейности на 44,8% от медицинските сестри. Посещение при лекар, свързано с мускулно-скелетни оплаквания, през последната година имат 44,2% от работещите. Във връзка с тези оплаквания 28,6% от работещите са били хоспитализирани, а останалите са лекувани амбулаторно. В болнични до 10 дни са били 20,7%, а в продължителни болнични 8% от медицинските сестри. Общо от всички анкетирани лица 29,3% имат поставени от лекар диагнози, като до 45 г. – 23,1% и над 45 г. – 33%. Диагностицираните от лекар мускулно-скелетни заболявания са с най-висока честота за долната част на гърба и кръста, следвани от тези във врата и горната част на гърба (Табл. 1).

**Fig.1.** Musculoskeletal complaints in nurses in surgery wards of hospitals, by age (< 45 years and ≥ 45 years) and anatomical areas: 1 - neck, 2 - shoulders, 3 - back, 4 – low back, 5 - arms, 6 - elbows, 7 - wrist/fingers, 8 - thighs, 9 - knees, 10 - feet

Musculoskeletal complaints complicate the daily activities of 44.8% of nurses. 44.2% of the workers visited a doctor in connection with musculoskeletal complaints in the last year. In relation to those complaints, 28.6% of the persons were hospitalized and the rest were treated on an outpatient basis. 20.7% of nurses were on a sick leave for up to 10 days and 8% of nurses were in long-term sick leave. The percentage of nurses with musculoskeletal diseases diagnosed by a doctor are 29.3% (<45 years – 23.1%; ≥45 years – 33%). The musculoskeletal diseases are of the highest frequency for the back and low back, followed by those in the neck and upper back (Table 1).

**Табл. 1.** Диагностицирани от лекар мускулно-скелетни заболявания при медицински сестри, работещи в хирургични отделения на болници

Диагностицирани от лекар мускулно-скелетни заболявания					
Шийна област и горна част на гърба	Долна част на гърба и кръст	Болка при движение от гърба към крака	Крайници (ръце и крака)	Ревматоиден артрит	Други мускулно-скелетни заболявания
21 (13,8%)	25 (16,4%)	9 (5,9%)	9 (5,9%)	4 (2,6%)	3 (2%)

При лицата на възраст над 45 г. честотата на поставени от лекар диагнози е по-висока за долната част на гърба и кръста (18,7% срещу 13,6% при по-младите медицински сестри) и шийна област и горна част на гърба (16,5% срещу 10,2% при по-младите медицински сестри), като разликата не е значима.

Условията на труд са добри за по-голямата част от анкетираните лица, като само 8 медицински сестри (5,1%) считат, че работят в лоши условия. Работещите в добри условия на труд имат по-нисък общ брой на мускулно-скелетни оплаквания, в сравнение с работещи при по-лоши условия, като тази зависимост е значима ( $F=4,720$ ;  $p=0,004$ ). Работа в дефицит на време и при неравномерно разпределение на работното натоварване са съпътствани от увеличена честота на мускулно-скелетни оплаквания (Табл. 2).

**Табл. 2.** Характеристики на дейността и общ брой мускулно-скелетни оплаквания при медицински сестри, работещи в хирургични отделения в болници

Характеристики на дейността		Отн. дял (n, %)	Мускулно-скелетни оплаквания ( $\bar{x} \pm SD$ )	F	P
Работа в дефицит на време	Не	10 (7,1)	3,10 $\pm$ 1,85	2,124	0,123
	Понякога	93 (66,4)	3,95 $\pm$ 2,37		
	винаги	37 (26,4)	4,62 $\pm$ 2,12		
Неравномерно разпределение на натоварването при работа	Не	41 (27,3)	3,40 $\pm$ 2,12	5,977	0,003
	Понякога	75 (50)	3,93 $\pm$ 2,26		
	винаги	34 (22,7)	5,18 $\pm$ 2,41		

**Table 1.** Musculoskeletal disorders diagnosed by a doctor in nurses working in surgery units of hospitals

Diagnosed by a doctor musculoskeletal diseases in nurses					
Cervical area and upper back	back and low back	Back-to-leg pain	Limbs (arms and legs)	Rheumatoid arthritis	Other musculoskeletal diseases
21 (13,8%)	25 (16,4%)	9 (5,9%)	9 (5,9%)	4 (2,6%)	3 (2%)

In people over the age of 45 years, the frequency of diagnoses made by a doctor is higher for the back and low back (18.7% compared to 13.6% in younger nurses) and the cervical area and the upper back (16.5% vs. 10.2% in younger nurses), the difference not being significant.

Working conditions are good for the majority of respondents and only 8 nurses (5,1%) considered to be working under poor conditions. The persons working under good working conditions have a lower total number of musculoskeletal complaints than those working under worse conditions and the difference is significant ( $F=4,720$ ;  $p=0,004$ ). Working under time pressure and uneven distribution of the workload is accompanied by a higher frequency of musculoskeletal complaints (Table 2).

**Table 2.** Characteristics of the activity and total number of musculoskeletal complaints in nurses working in surgery wards of hospitals

Characteristics of the activity		Rel. shar (n, %)	Musculoskeletal complaints ( $\bar{x} \pm SD$ )	F	P
Work under time pressure	No	10 (7,1)	3,10 $\pm$ 1,85	2,124	0,123
	Some-times	93 (66,4)	3,95 $\pm$ 2,37		
	Always	37 (26,4)	4,62 $\pm$ 2,12		
Uneven load distribution at work	No	41 (27,3)	3,40 $\pm$ 2,12	5,977	0,003
	Some-times	75 (50)	3,93 $\pm$ 2,26		
	Always	34 (22,7)	5,18 $\pm$ 2,41		

**Работни пози и работни движения****Табл. 3.** Мускулно-скелетни оплаквания (общ брой) при неудобни работни пози и работа с навеждане, извиване и протягане при медицински сестри, работещи в хирургични отделения на болници

Работни пози и работни движения	Честота на работа	Отн. дял (n, %)	Мускулно-скелетни оплаквания ( $\bar{x} \pm SD$ )	F	P
Работа в неудобни работни пози	Не	22 (14,8)	3,45 $\pm$ 2,10	2,233	0,019
	Понякога	61 (40,9)	3,48 $\pm$ 2,33		
	Често	39 (26,2)	4,85 $\pm$ 2,31		
	Винаги	27 (18,1)	5,37 $\pm$ 2,34		
Работа с навеждане, извиване и протягане	Не	28 (18,8)	3,32 $\pm$ 1,84	2,631	0,006
	Понякога	42 (28,2)	3,14 $\pm$ 2,13		
	Често	37 (24,8)	4,46 $\pm$ 1,93		
	Винаги	42 (28,2)	5,38 $\pm$ 2,50		

**Табл. 4.** Мускулно-скелетни оплаквания в областта на врата, рамене, гръб и кръст при работа с навеждане, извиване и протягане при медицински сестри, работещи в хирургични отделения в болници

Области на тялото	Честота на работа	Мускулно-скелетни оплаквания (n, %)	F	P
Врат	Не	11 (12,4)	6,250	0,001
	Понякога	19 (21,3)		
	Често	30 (33,7)		
	Винаги	29 (32,6)		
Рамене	Не	11 (14,3)	4,226	0,007
	Понякога	15 (19,5)		
	Често	22 (28,6)		
	Винаги	13 (18,1)		
Гръб	Не	18 (17,5)	2,959	0,034
	Понякога	23 (22,3)		
	Често	27 (26,2)		
	Винаги	35 (34)		
Кръст	Не	17 (15,7)	2,972	0,034
	Понякога	26 (24,1)		
	Често	29 (26,9)		
	Винаги	36 (33,3)		

**Working postures and work movements****Table 3.** Musculoskeletal complaints (total number) in awkward working postures and work with bending, twisting and stretching in nurses working in surgery wards of hospitals

Working postures and work movements	Frequency of work	Rel. shar (n, %)	Musculoskeletal complaints ( $\bar{x} \pm SD$ )	F	P
Work in awkward working postures	No	22 (14,8)	3,45 $\pm$ 2,10	2,233	0,019
	Sometimes	61 (40,9)	3,48 $\pm$ 2,33		
	Often	39 (26,2)	4,85 $\pm$ 2,31		
	Always	27 (18,1)	5,37 $\pm$ 2,34		
Work with bending, twisting and stretching	No	28 (18,8)	3,32 $\pm$ 1,84	2,631	0,006
	Sometimes	42 (28,2)	3,14 $\pm$ 2,13		
	Often	37 (24,8)	4,46 $\pm$ 1,93		
	Always	42 (28,2)	5,38 $\pm$ 2,50		

**Table 4.** Musculoskeletal complaints in the cervical area, the shoulders, back and low back when working with bending, twisting and stretching in nurses operating in surgery wards of hospitals

Body areas	Frequency of work	Musculoskeletal complaints (n, %)	F	P
Neck	No	11 (12,4)	6,250	0,001
	Sometimes	19 (21,3)		
	Often	30 (33,7)		
	Always	29 (32,6)		
Shoulders	No	11 (14,3)	4,226	0,007
	Sometimes	15 (19,5)		
	Often	22 (28,6)		
	Always	13 (18,1)		
Back	No	18 (17,5)	2,959	0,034
	Sometimes	23 (22,3)		
	Often	27 (26,2)		
	Always	35 (34)		
Low back	No	17 (15,7)	2,972	0,034
	Sometimes	26 (24,1)		
	Often	29 (26,9)		
	Always	36 (33,3)		

**Табл. 5.** Влияние на работни пози и характеристики на дейността върху честотата на мускулно-скелетни оплаквания при медицински сестри, работещи в хирургични отделения на болници

ПРОМЕНЛИВИ		$\beta$	t	p
Зависими	Предиктори			
Мускулно-скелетни оплаквания	Работа с навеждане, извиване и протягане	0,352	4,191	0,000
	Неравномерно разпределение на работата	0,245	2,919	0,004
r <sup>2</sup> = 21% F=15,275 p=0,000				

Данните от регресионния анализ показват, че работните движения (навеждане, извиване и протягане) и неравномерното разпределение на работното натоварване са предиктори на мускулно-скелетните оплаквания при статистическа достоверност на модела (Табл. 5). Моделът включва възраст, трудов стаж, характеристики на дейността, условия на труд, работни пози и работни движения.

## ОБСЪЖДАНЕ

Установена е висока честота на мускулно-скелетни оплаквания при медицински сестри в хирургични отделения в болници, което е в съгласие с други проучвания (11, 13, 21). Най-висока е честотата на оплакванията в областта на кръста, гърба и врата. Общият брой мускулно-скелетни оплаквания е по-висок при лицата над 45-годишна възраст, като разликата не е значима. Нашите резултати показват повишена честота на оплаквания в областта на врата, раменете и кръста при по-млади медицински сестри (под 45 г.). Някои автори свързват подобни данни с пропуски в обучението за техники на безопасност при повдигане, поддържане и преместване на пациент при персонал с малък трудов стаж и повишено влияние на психосоциални фактори и стрес на работното място при по-млади лица (22, 23, 24). Значителна част от медицинските сестри имат затруднения с ежедневните дейности, свързано с мускулно-скелетни оплаквания и са потърсили медицинска помощ през последната година. Голяма част от заболявания на мускулно-скелетната система са свързани с наличие на болка и/или ограничена подвижност. Те могат да се превърнат в хронични и да се обострят периодично. Нашите данни показват, че лечение за заболявания на мускулно-скелетната система (през различни периоди или многократно) са получавали 59,6% от медицинските сестри.

Диагностицираните от лекар заболявания са в съответствие на установените мускулно-скелетни оплаквания. Диагнозите за болка в долната част на гърба и кръста и болка, движеща се от гърба към крака са по-чести при по-възрастните лица, което съответства на наши и други данни (10, 22). По-високата възраст на работещите е свързана с намаляване на мускулната сила и промени в структурата на тъканите (6). Последствията са повишена честота на мускулно-скелетни увреждания, най-често в областта на гърба и кръста, както и в крайниците.

**Table 5.** Influence of the working postures and the characteristics of work on the frequency of musculoskeletal complaints in nurses working in surgery wards of hospitals

VARIABLES		$\beta$	t	p
	Predictors			
Musculoskeletal complaints	Work with bending, twisting and stretching	0,352	4,191	0,000
	Uneven load distribution at work	0,245	2,919	0,004
r <sup>2</sup> = 21% F=15,275 p=0,000				

The data from the regression analysis show that the work movements (bending, twisting and stretching) and the uneven distribution of the workload are predictors of musculoskeletal complaints with statistical reliability of the model (Table 5). The model includes age, length of service, characteristics of the activity, working conditions, working postures and work movements.

## DISCUSSION

High incidence of musculoskeletal complaints has been established in nurses working in surgery wards of hospitals, which is consistent with other studies (11, 13, 21). The highest is the frequency of complaints in the area of the low back, back and neck. The total number of musculoskeletal complaints is higher in persons over 45 years of age, the difference not being significant. Our results show an increased incidence of complaints in the cervical area, shoulders and low back in younger nurses (below 45). Some authors link such findings to gaps in the training in safety techniques for patient lifting, support, and transfer in case of staff with little experience and increased impact of psychosocial factors and workplace stress in younger individuals (22, 23, 24). A big part of nurses have difficulties with the daily activities related to musculoskeletal complaints and have sought medical attention in the last year. A large number of the diseases of the musculoskeletal system are connected with the presence of pain and/or limited mobility. They can become chronic and worsen periodically. Our data show that 59.6% of all nurses received treatment for diseases of the musculoskeletal system (at different periods or repeatedly).

The diseases diagnosed by a doctor are consistent with the established musculoskeletal complaints. Diagnoses of back and low back and back-to-leg pain are more common in the elderly, which is consistent with our and other authors' data (10, 22). The older age of workers is associated with a decrease in muscle strength and changes in tissue structure (6). The consequences are an increased incidence of musculoskeletal disorders, most often in the back and low back, as well as in the limbs.

Условията на труд повлияват значимо честотата на мускулно-скелетни оплаквания, като добрите условия на труд се свързват с намален риск за мускулно-скелетната система. Нашите данни показват по-добри субективно оценени условия на труд в сравнение с друго проучване у нас (25). В хирургични отделения се работи при дефицит на време и неравномерно разпределение на натоварването, което е предиктор на честотата на мускулно-скелетни оплаквания. При тези условия се намалява възможността за периодични почивки при работа и се увеличава продължителността на периодите със заемане на неудобни работни пози (3, 26, 27, 28). Работата с навеждане, извиване и протягане е предиктор на честотата на мускулно-скелетни оплаквания при хирургични медицински сестри. Тези работни движения и заемане на неудобни работни пози са разпространени при полагане на грижи за пациента и се свързват с повишен риск от мускулно-скелетни увреждания (1, 5, 16, 20).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дейността на медицинските сестри в хирургични отделения в болници е свързана със значително напрежение при работа. Висока е честотата на мускулно-скелетни оплаквания и потърсената лекарска помощ, свързана с тях. Широко е разпространена продължителната работа прав, неудобни работни пози и работа с навеждане и извиване на тялото. Подобряване на условията на труд и организацията на работния процес е важна мярка за осигуряване на безопасни и здравословни условия на труд и опазване на здравето на хирургичните медицински сестри, работещи в болници.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Ellapen T J, Narsigan S. Work Related Musculoskeletal Disorders among Nurses: Systematic Review. *J Ergonomics* 2014; S4: 003.
2. Hafner ND, Milek DM, Fikfak MD. Hospital Staff's Risk of Developing Musculoskeletal Disorders, Especially Low Back Pain. *Zdr Varst.* 2018; 57(3):133-139.
3. Abedini R, Choobineh AR, Hasanzadeh J. Patient manual handling risk assessment among hospital nurses, *Work* 2015; 50: 669-675.
4. Krishnan KS, Raju G, Shawkataly O. Prevalence of Work-Related Musculoskeletal Disorders: Psychological and Physical Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021; 18(17):9361. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179361>
5. Cekova I. Characteristics of the shift work schedules and the health in hospital care, dissertation summary, Sofia, 2022. [https://ncpha.government.bg/uploads/konkursi%20i%20proceduri/Avtoreferat\\_I.Cekova-ENG.pdf](https://ncpha.government.bg/uploads/konkursi%20i%20proceduri/Avtoreferat_I.Cekova-ENG.pdf)
6. Soylar P, Ozer A. Evaluation of the prevalence of musculoskeletal disorders in nurses: A systematic review. *Med-Science* 2018; 7(3): 479-85.

Working conditions significantly affect the frequency of the musculoskeletal complaints, with good working conditions being associated with reduced risk to the musculoskeletal system. Our data show better working conditions, based on subjective assessment, compared to another study in our country (25). In surgery wards, work is done under time pressure and an uneven distribution of the workload, which is a predictor of the frequency of musculoskeletal complaints. Under these conditions, the possibility of taking periodic breaks at work is reduced and the duration of periods of awkward working postures is increased (3, 26, 27, 28). Working with bending, twisting and stretching is a predictor of the frequency of musculoskeletal complaints in surgical nurses. These work movements and awkward working postures are common in patient care and are related to an increased risk of musculoskeletal disorders (1, 5, 16, 20).

## CONCLUSION

The activities of nurses in surgery wards in hospitals are connected with significant stress at work. The frequency of musculoskeletal complaints and the sought medical attention in relation to them is high. Prolonged standing work, awkward working postures and work with bending and twisting of the body are widespread. Improving the working conditions and the organization of the work process is a crucial measure for securing occupational safety and health and protecting the health of surgical nurses in hospitals.

7. Jacquier-Bret J, Gorce, P. Prevalence of Body Area Work-Related Musculoskeletal Disorders among Healthcare Professionals: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 841. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010841>
8. Demou E, Smith S, Bhaskar A, et al. Evaluating sickness absence duration by musculoskeletal and mental health issues: a retrospective cohort study of Scottish healthcare workers *BMJ Open* 2018; 8:e018085. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018085.
9. Salama LAA, Eleshnamie HAM. Musculoskeletal disorder: Risk factors and coping strategies among nurses. *Journal of Nursing Education and Practice.* 2018; 8(11): 51–60.
10. Stanchev V, Vangelova K. Musculoskeletal Disorders in Nurses in Hospitals. *Open Access Maced J Med Sci* 2022; 10(E):439-43.
11. Овчаров Вл. Възрастови промени в скелетните мускули. *Социална медицина.* 2018; 3-4. 21-23. Ovcharov VI. Age-related changes in skeletal muscle. *Social medicine.* 2018; 3-4. 21-23.
12. Lin SC, Lin LL, Liu CJ, Fang CK, Lin MH. Exploring the factors affecting musculoskeletal disorders risk among hospital nurses. *PLoS One.* 2020.16;15(4):e0231319. doi: 10.1371/journal.pone.0231319.

13. Ou Y-K, Liu Y, Chang Y-P, Lee B-O. Relationship between Musculoskeletal Disorders and Work Performance of Nursing Staff: A Comparison of Hospital Nursing Departments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(13):7085. <https://doi.org/10.3390/ijerph18137085>
14. Kee D, Seo SR, Musculoskeletal disorders among nursing personnel in Korea, *International Journal of Industrial Ergonomics* 2007; 37 (3): 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.ergon.2006.10.020>.
15. Silva RM, Zeitoune RC, Beck CL, Martino MM, Prestes FC. The effects of work on the health of nurses who work in clinical surgery departments at university hospitals. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016; 8 (24).
16. Yilmaz T, Isik A. Musculoskeletal system disorders among surgical nurses related to the health industry in northwestern Turkey: a cross-sectional study. *Int J Occup Saf Ergon*. 2022; 28(4):2119-2124. doi: 10.1080/10803548.2021.1956797.
17. Nikolova L. Nursing staff workload at the surgical clinic of military medical academy – Sofia, *Sestrinsko* 2011, 43 (1-2): 3-7. Николова Л. Натовареност на сестринския персонал в хирургичните клиники на ВМА – София. *Сестринско дело* 2011; 43 (1-2): 3-7.
18. Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Biering-Sorensen F, Andersson G, Jorgensen K. Standardized Nordic Questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Appl Ergonomics* 1987; 18:233-237.
19. Tuomi K, Ilmarinen J, Jahkola A, Katajarinne L, Tulkki A. Work ability index. Finnish Institute of Occupational Health Publication Office. Helsinki. 1998.
20. Минчева Л, Вангелова К. Работоспособност: оценка чрез определяне на индекса на работоспособността. Превод и адаптация. Дунав прес. Русе. 2008. Mincheva L, Vangelova K. Working capacity: evaluation by determining the index of working capacity. Translation and adaptation. Danube press. Ruse. 2008.
21. Taghinejad H, Azadi A., Suhrabi, Z., & Sayedinia, M. (2016). Musculoskeletal disorders and their related risk factors among iranian nurses. *Biotech Health Sci* 2016; 3(1):e34473. doi: 10.17795/bhs-34473.
22. Azizpour Y, Delpisheh A, Montazeri Z, Sayehmiri K. Prevalence of low back pain in Iranian nurses: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nursing* 2017; 16 (1): 2-10.
23. Smith DR, Mihashi M, Adachi Y, Koga H, Ishitake T. A detailed analysis of musculoskeletal disorder risk factors among Japanese nurses. *J Safety Res*. 2006; 37(2):195-200. doi: 10.1016/j.jsr.2006.01.004.
24. Nicoletti C, Spengler CM, Läubli T. Physical workload, trapezius muscle activity, and neck pain in nurses' night and day shifts: a physiological evaluation. *Appl Ergon*. 2014; 45(3):741-746.
25. Лечева З. Състояние и стратегически насоки за превенция на професионалния стрес при болничните медицински сестри. Автореферат, Varna, 2018. Lecheva Z. Occupational Stress and Strategic Guidelines for Stress Prevention among Hospital Nurses, Thesis summary, Varna, 2018.
26. Choobineh AR, Hasanzadeh J. Patient manual handling risk assessment among hospital nurses, *Work* 2015; 50: 669-675.
27. Supreeta A. A study to determine the influence of workload on nursing personnel, *Dissertations*. 339. 2011.
28. Sezgin D, Esin MN. Predisposing factors for musculoskeletal symptoms in intensive care unit nurses. *International Nursing Review* 2015; 62: 92–101.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Верислав Станчев, дм  
НЦОЗА, Бул. „Акад. Иван Ев. Гешов” № 15  
е-поща: [vstanchev@abv.bg](mailto:vstanchev@abv.bg)

**Address for correspondence:**

Verislav Stanchev, MD, PhD  
NCPHA, Acad. Ivan Ev. Geshov № 15  
e-mail: [vstanchev@abv.bg](mailto:vstanchev@abv.bg)

## ЛЕКАРЯТ КАТО ПРОСВЕТИТЕЛ В ЦЕНТРАЛНА И ЗАПАДНА ЕВРОПА ПРЕЗ XV-XVII ВЕК

Диана Рангелова, Емил Доросиев, Борис Младенов,  
Светослав Славков

УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов” – ЕАД

### РЕЗЮМЕ

Каква е била културната динамика на Европа между края на Средновековието и началото на Модерността, що се отнася до лекарите? Преди всичко процес на просветителство. Тази статия обръща внимание на различните им роли и на участието им в други области на научния живот. Тя показва лекаря като посредник на знанието между различните слоеве на обществото и значим интелектуалец. Разгледано е значението и разнообразието на дейностите на лекаря като историк, съветник на политици, пътешественик, създател на инструменти. Той се открива като учен в математиката, астрономията или литературата. Неговият екзистенциален проект е свързан с живота отвъд медицината и няма съмнение, че той е реализиран по интересен и безспорно успешен начин.

**Ключови думи:** Просветителство, лекар, Централна и Западна Европа, Ранна модерност

### ВЪВЕДЕНИЕ

Когато говорим за просветителство не може да не попадем в научния дискурс на културологията, където много различни традиции като тези на философия, антропология, социология, политология, история, психология се смесват и позволяват широк анализ. Проучването на лекаря в ролята му на медиатор на културните промени го разполага извън медицината, занимава се с дейности по книгопечатане, публикуване на изследвания, авторство на трудове, които не са свързани с неговата професия.

Лекарят е представен като носител на новото и фактор за структурирането на традиции. Той влияе върху създаването на една нова среда на знания. Упражнява различни интелектуални роли - на математик, астроном, автор на исторически книги и енциклопедии, създател на библиотеки, журналист.

По отношение на избора на този географски регион, той става подходящ, тъй като има общи факти на цивилизацията/начина на живот, свързани с процесите на колонизацията и падането на Константинопол, които водят до обмен на културни влияния и съсредоточават същността на една нова история на идеите. Тоест, зададена е динамиката, която търсим в мисленето, което управлява историческите процеси и участва в създаването на нови струк-

## THE PHYSICIAN AS AN ENLIGHTENER IN CENTRAL AND WESTERN EUROPE IN THE XV-XVII CENTURIES

Diana Rangelova, Emil Dorosiev, Boris Mladenov,  
Svetoslav Slavkov

UMHATEM N. I. Pirogov- Sofia

### ABSTRACT

What were the cultural dynamics of Europe between the end of the Middle Ages and the beginning of Modernity as far as physicians were concerned? Primarily a process of enlightenment. This article draws attention to their various roles and their involvement in other areas of scientific life. It shows the physician as a mediator of knowledge between different strata of society and a significant intellectual. The significance and diversity of the doctor's activities as historian, advisor to politicians, traveler, and creator of instruments are examined. He is found as a scholar in mathematics, astronomy or literature. His existential project has to do with life beyond medicine, and there is no doubt that it has been realized in an interesting and undeniably successful way.

**Key words:** Enlightenment, physician, Central and Western Europe, Early modernity

### INTRODUCTION

When we talk about enlightenment we turn to the scientific discourse of cultural studies, where many different traditions such as those of philosophy, anthropology, sociology, political science, history, psychology mix and allow for a broad analysis. The study of the physician in his role as mediator of cultural change locates him outside medicine, engaged in activities of printing, publishing, and authoring works unrelated to his profession.

The physician is presented as the bearer of the new and a factor in structuring traditions. He influences the creation of a new knowledge environment. He exercises various intellectual roles - that of mathematician, astronomer, author of historical books and encyclopaedias, creator of libraries, journalist.

When it comes to the choice of this geographic region, it seems appropriate because there are common facts of civilization/lifestyle associated with the processes of colonization and the fall of Constantinople, that lead to an exchange of cultural influences and that helped focus the essence of a new history of ideas. That is, the dynamics we are looking for in the thinking that governs historical processes and participates in the creation



турни форми на обществото. Ранната история на Новото време е епоха на пътешествия, търговия, военно-религиозни конфликти. Лекарят е този *homo viator*, който носи героичността на откривателството, не само като пътешественик, наистина изключително мобилен сменяйки градове и местата, на които се обучава и практикува, но и като преносител на многообразието и на едно отворено съзнание за опознаване на света през сетивния опит. Неговата отделна история е част от общото преживяване на голямата история.

Периодът, който е определен за описаните процеси, включва края на Средновековието - XV в. и е видян не като „тъмни времена“, в които науката, в случая медицината, няма възможност за развитие. Немалко изследователи виждат Средновековието като време, в което текат изключително интересни за проследяване процеси на „разкрития“ и оформяне на нови институционални форми, като именно тогава се създава университетът<sup>1</sup> както и болницата. Умишлено това проучване е ограничено до XVII в. и преди общественно-социалните и подчертано политически промени, които носи Френската революция и края на Просвещението, не само защото проучването ще се превърне в прекомерно обемно за анализ период, но и защото ще внесе нестабилност и разхвърляност на идеите. Философия на XVIII в. и просветителският абсолютизъм са с друга историческа тежест. Интересно е началото и динамиката на прехода между Средновековието и Новото време, където намираме „разнообразие от светлини и сенки в сложната последователност от събития“ (1).

Настоящият текст нямаше да бъде възможен без вдъхновението, породено от работите на Elisa Andreta, Rafael Mandresi, Nancy Siraisi, обединени в едно тематично досие, публикувано в OpenEdition Journals в „История, медицина и здраве- списание за социална и културна история на медицината, здравето и тялото“ през 2017 г. (2). Запознаването с техните статии доведе до идеята да се събере информация, която да се използва в един културологичен анализ на лекаря в качеството му на пътуващ човек и интелектуалец – медиатор на знания и умения. Около началото на Модерната епоха има немалко спорове, добре описани и обяснени в книгата на професора по хуманитарни науки Стивън Тулмин - „Космополис“ (1). Авторът намира обща точка, в която се обединяват почти всички, а именно с появата на онзи тип мислене за природата и света чрез ново научно, „рационално“ обяснение. Най-отчетливи тези процеси стават през 30-те години на XVII в. (1). Въпреки това, в тази статия се започва проследяване още от края на Средновековието като добро начало на промените в интелектуалното влияние на лекаря - XVI в. Това дава възможност за богат избор на личности, чието непознаване или пропускане би направило историята за културната динамика на Европа недообяснена. Това, което историците приемат, че правят Галилей за физиката и астрономията и Рене Декарт за философията и епистемиологията

<sup>1</sup> Първата университетска школа се създава в Болоня през 1156 г., легитимирана чрез грамота на император Фридрих Барбароса *Authentica habita*, но някои историци смятат, че тя представлява по-скоро висше юридическо училище, а първата истинска институция се създава в Париж през 1200 г.

of new structural forms of society are set. The early history of the Modern period is an age of travel, trade and military-religious conflict. The physician is this *homo viator* who carries the heroism of discovery, not only as a traveler, indeed highly mobile changing cities and places of training and practice, but also as a carrier of diversity and of a mind open to knowing the world through sensory experience. Its individual story is part of the total experience of the big story.

The period that has been defined for the processes described includes the end of the Middle Ages, the 15th century, and is seen not as „dark times“ in which science, in this case medicine, has no possibility of development. Quite a few researchers see the Middle Ages as a time in which processes of ‚discovery‘ and the shaping of new institutional forms are extremely interesting to trace, and it was then that the university<sup>1</sup> as well as the hospital was founded. This study is deliberately limited to the seventeenth century and before the social and distinctly political changes brought about by the French Revolution and the end of the Enlightenment, not only because the study would become too voluminous a period to analyse, but also because it would introduce instability and disorderliness of ideas. Eighteenth-century philosophy and Enlightenment absolutism carry a different historical weight. Interesting is the beginning and the dynamics of the transition between the Middle Ages and the Modern Age, where we find „a variety of lights and shadows in the complex sequence of events“ (1).

This text would not have been possible without the inspiration generated by the works of Elisa Andreta, Rafael Mandresi, Nancy Siraisi, brought together in a thematic dossier published in OpenEdition Journals, in „History, Medicine and Health- A Journal for the Social and Cultural History of Medicine, Health and the Body“ in 2017 (2). Familiarity with their articles led to the idea of gathering information to use in a cultural analysis of the physician as a traveler and intellectual-mediator of knowledge and skills. There is no little controversy surrounding the beginning of the Modern Age, well described and explained in humanities professor Stephen Toulmin's book, *Cosmopolis – The Hidden Agenda of Modernity*. The author finds a common point in which almost everyone unites, namely with the emergence of that type of thinking about nature and the world through a new scientific, „rational“ explanation, seeking credibility and certainty. These processes became most marked in the 1730s (1). However, this article begins tracing back to the late Middle Ages as a good beginning of the changes in the intellectual influence of the sixteenth-century physician. This allows for a rich selection of personalities, and whose ignorance or omission would make the story of Europe's cultural dynamics under-explained. What historians assume Galileo did for physics and astronomy, and René Descartes for philosophy and epistemology,

<sup>1</sup> The first university school was established in Bologna in 1156, legitimized by Emperor Frederick Barbarossa's charter *Authentica habita*, but some historians believe it was more of a law school, and the first real institution was established in Paris in 1200.

та, в медицината не може да се осъществи без Амброаз Паре, Парацелз, Андре Весал.

### **Културата и личността или културата и лекарят като личност**

Животът на човек не е абстрактно владение на времето и пространството. Той представлява поредица от конкретни действия, отворени в различна степен към бъдещето, с цел да се даде определен смисъл на съществуването. Испанският мислител и културолог Хосе Ортега-и-Гасет вижда живота на човека като екзистенциален проект, в който са събрани идеите му и който може да бъде автентичен и неавтентичен (пример с есето „Гърсене на Гьоте отвътре” Гьоте предава себе си като става министър) (3). Той е неговото призвание. В този смисъл дали ще остане верен на своето призвание и ще успее да осъществи цели, близки до същността си, зависи от редица обстоятелства, ситуации, които го поставят пред избор - да остане верен на себе си или да се отрече от себе си. В голяма степен личността на лекаря през този исторически период се проявява чрез многообразни приложения на способностите му, което в никакъв случай не „фалшифицира” неговото професионално призвание, а напротив показва предимствата му, породени от начина на обучение и отвореният чрез пътуването по-лесен достъп до света и знанията му. До каква степен се сближават със своя екзистенциален проект, повлиян от семейна среда или интелектуалните кръгове, в които е създавал връзки и споделял интересите си? Това изследване се съсредоточава именно върху лекаря, който по смисъла на казаното дотук е автентично и близо до своя екзистенциален проект, т.е. той е успешен. Защото през Ранния период на Модерността този тип фигура на интелектуалец, който влияе на обществото може да бъде намерен между отделните социални пластове/класи. Най-важното му разположение е в сферата на образованието, независимо дали то е академично, в средата на университета, или в средата на отделно организирани гилдии. Основна негова характеристика е, че той е необходим за другите социални групи. Изцяло обърнат към културата, сферата в която той защитава своя екзистенциален проект е не само медицината, а цялостният духовен процес на създаване, разпространение и съхранение на ценностите на науката и образованието. Затова лекарят на ранната модерност се намира и в други среди, създавайки критични оценки, предсказвайки бъдещи резултати, поставяйки „диагнози” на самото общество, в един исторически период на „отворена” наука, която може да бъде тълкувана чрез интелектуалното състояние на опита и внасяне на порядък чрез него. Лекарят през Ранния модернизъм е в позиция на активно усвояване на културата. Той е просветител.

Вероятно и поради това, че медицината, която през Средните векове, както посочва в своето изследване Цочо Бояджиев, е била предимно холистична, а целият процес на лечение е по волята на „първия лечител”, т.е. Бог, участвайки в тази динамика на промяната, лекарят започва да използва друг вид знания, които водят и друг вид отно-

could not have been accomplished in medicine without Ambroise Pare, Paracelsus, André Vesal.

### **Culture and personality or culture and the doctor as a person**

A person's life is not an abstract mastery of time and space. It is a series of concrete actions, open in varying degrees to the future, in order to give a certain meaning to existence. The Spanish thinker and cultural theorist José Ortega y Gasset sees a man's life as an existential project in which his ideas are gathered and which can be authentic and inauthentic (an example is the essay „Goethe's Search from Within „Goethe betrays himself by becoming a minister) (3). It is his vocation. In this sense, whether he stays true to his vocation and succeeds in realizing his goals close to his essence depends on a number of circumstances, situations that present him with a choice-to stay true to himself or to deny himself. To a large extent, the personality of the doctor in this historical period is manifested through the manifold applications of his abilities, which by no means „falsifies” his professional vocation, but on the contrary shows the advantages generated by his mode of training and the easier access to the world and its knowledge opened up by travel. To what extent did he converge with his existential project, influenced by his family environment or the intellectual circles in which he made connections and shared his interests? This study focuses precisely on the physician who, in the sense of what has been said so far, is authentically close to his existential project, that is, he is successful. For in the Early Modern period this type of intellectual figure who influences society can be found between different social strata/classes. His most important location is in the sphere of education, whether it is academic, in the midst of the university, or in the midst of separately organized guilds. Its main characteristic is that it is necessary for other social groups. Entirely culture-oriented, the sphere in which he defends his existential project is not only medicine, but the whole spiritual process of creating, disseminating and preserving the values of science and education. For this, the physician of early modernity finds himself in other settings, creating critical assessments, predicting future outcomes, making „diagnoses” of society itself, in a historical period of „open” science that can be interpreted through the intellectual condition of experience and bringing order through it. The physician in Early Modernism was in a position of active assimilation of culture. He is an enlightener.

Probably also because medicine, which in the Middle Ages, as Tsocho Boyadzhiev points out in his study, was mostly holistic, and the whole process of healing was at the will of the „first healer” i.e. God, participating in this dynamic of change, the doctor began to use another kind of knowledge, which led to another kind of attitude towards the patient, who was perceived not as a single

шение към пациента, който бива възприеман не като едно цяло тяло, носещо наказанието на греха (4). Отделните органи имат значение и с това се разделят причините за болестта. Няма как да не бъде споменато, че точно през този период анатомията се развива и то - тялото - може да бъде подложено на дисекция, т.е. да бъде изучено. Болестта може да има естествено, ясно обяснение и неин източник да бъде някакъв физически външен фактор, начинът на живот, климат, храна, професия. Разбира се, Божественото участие в лечебния процес не изчезва с магическа пръчка. Процесите на рационализация на знанието и науките са бавни и през следващите векове ще има периоди на различно влияние на църквата върху обществения и научен живот. Всеки един от именитите личности, които ще споменем в този текст и много, които ще пропуснем, е вярвал, че Бог продължава да лекува чрез неговите умения. Но свръхестественото, тайнствено участие има нужда от подготвеност на земните и тленните си извършители. Носителите на правото да лекуват могат да подредят универса с намесата на логиката на точните науки. Не е случайно, че много от лекарите са изучавали и преподавали математика, занимавали са се с астрономия, издавали са трактати, посветени на тези науки, опознавали са света чрез картографирането и създаването на инструменти, които са „размагьосвали“ белите пространства на досега непознатите земи. Някои от тях са били приятели на Николай Коперник, други са били в близкия кръг на Леонардо да Винчи. Единомишленици и бунтари, събрани в ядрото на културната динамика, протичаща през едно разширено образование.

През първата половина на XII в. теологът и философ Хуго от Сен Виктор прибавя към разделението на свободните изкуства на тривиум (граматика, реторика, диалектика/логика) и на квадравиум (аритметика, геометрия, астрономия с астрология, музика), т.нар. „механически изкуства“: земеделие, тъкачество, оръжейно изкуство, корабоплаване, медицина, театър. Намираме медицината в занаятите в отделна категория. Създаването на първите университети, първите школи и факултети, ще я превърнат в дисциплина с нарастващо значение – Салерно и Монпелие, Париж и Болоня. Така се подготвя почвата на едно по-различно образование, в чиято среда лекарят на това преходно време и обект на нашето изучаване, ще има достъп до едно по-светско духовно пространство и по-свободни от авторитети „игри на ума“ (5).

### **Лекарят и книгоиздаването**

Лекарят пътува, учи, интерпретира, търси, участва в различни дейности извън медицината. По силата на доверените си отношения с управляващите често му биват възлагани мисии, извън професионалните му обвързаности като пратеник в новооткрити земи, политически съветник, участник в конклавите, които избират папите. Лекарят участва и в една дейност, която има важно значение за протичане на модерните процеси в науката – книгопечатането.

body bearing the penalty of sin (4). The individual bodies matter and with that the causes of disease are separated. It cannot be omitted to mention that it is during this period that anatomy develops and it - the body - can be dissected, i.e. studied. Disease may have a natural, clear explanation and its source may be some physical external factor, the way of life, climate, food, occupation. Of course Divine involvement in the healing process does not disappear with a magic wand. The processes of rationalization of knowledge and sciences are slow and in the coming centuries there will be a period of varying influence of the church on social and scientific life. Every one of the eminent persons we shall mention in this text, and many whom we shall omit, has believed that God continues to heal through his skill. But supernatural, mysterious involvement needs the preparedness of its earthly and mortal perpetrators. The bearers of the right to heal can order the universe with the intervention of the logic of exact sciences. It is no coincidence that many physicians have studied and taught mathematics, dabbled in astronomy, published treatises devoted to these sciences, explored the world through mapping and the creation of instruments that „unmapped“ the white spaces of hitherto unknown lands. Some of them were friends of Nicolaus Copernicus, others were in the inner circle of Leonardo da Vinci. Like-minded and rebellious people gathered at the core of the cultural dynamics flowing through an extended education.

In the first half of the twelfth century, the theologian and philosopher Hugo of Saint Victor added to the division of the liberal arts into the trivium (grammar, rhetoric, dialectics/logic) and the quadrivium (arithmetic, geometry, astronomy with astrology, music) the so-called „mechanical arts“ : agriculture, weaving, weaponry, navigation, medicine, theatre (4). We find medicine in the crafts, in a separate category, to which less attention is paid. It is only at the end of the Middle Ages, together with the creation of the first universities, that the first schools and faculties will appear and will make it a separate, important discipline - Salerno and Montpellier, Paris and Bologna. Thus the ground is being prepared for a different education, in the environment of which the physician of this transitional time, and the object of our study, will have access to a more secular spiritual space and have more free authority „mind games“ (5).

### **The doctor and book publishing**

The doctor travels, learns, interprets, searches, participates in various activities outside medicine. By virtue of his fiduciary relationship with the government, he was often assigned missions outside his professional commitments as an envoy to newly discovered lands, a political advisor, a participant in the conclaves that elected popes. The doctor is also involved in an activity that is important for the progress of modern processes in science - printing.

В своята статия „Les savants chez l'imprimeur. Les medecins et l'entreprise editoriale de Christophe Plantin au XVI – e siecle“ Рафаел Мандреси разглежда подробно участието на лекарите в ателието на Кристоф Плантен (Christophe Plantin), известен печатар от 15 в., който работи в Антверпен, Испанска Нидерландия (6). Неговата печатница съществува три века. Според проучванията на Мандреси лекарите от кръга на Плантен дават път на издаването не само на медицински книги, но и на такива, посветени на космографията, картографията, математиката, до степен, в която ни позволяват да отделим няколко интересни фигури: на лекаря математик от XVI в. Шарл дьо л'Еклоуз, част от близкото интелектуално обкръжение на Плантен; на Cornelius Gemma син на Reiner Gemma Frisius и професор по медицина в Лувен, който отпечатва своите две основни творби при Плантен – *De arte cyclognomica* през 1569 г. и *De naturae divinis characterismis* през 1575 г. Както подсказват и самите наименования на посочените творби, те съдържат знания, свързани с науки като астрономия, религия, астрология. Първата книга на друг изтъкнат лекар с политически позиции в двора на Австро-Унгарската империя - Rembert Dodoens е също немедицинска литература – *Cosmographica in astronomiam et geographiam isagoge* 1548, публикувана при Jan van der Loe. След смъртта на последния негов печатар става Плантен. Като първа негова творба той отпечатва събрани знания върху ефекта и свойствата на бобови култури, зеленчуци, водните растения „*Frumentorium, leguminum, palustrium et aquatiliu herbarum* (6).

Значим медик и епистоларен автор, чиято кореспонденция има висока литературна стойност, е Ги Патен/Guy Patin (1601-1672) (7). Той пише на френски и латински език до много известни личности от епохата. За качествата му на лекар може да се съмняваме. Не са блестящи, а някои изследователи го посочват като вдъхновение на Молиер за образа на Диафориус в известната пиеса „Мнимият болен“. Библиоман, обсебен от идеята да притежава всички отпечатани книги на своето време, той притежава една от най-богатите частни библиотеки в Париж. Сатирик, на чийто лекции са идвали тълпи. Писмата му са написани в хумористичен стил, с лек изказ, който забавлява без затруднение читателя. Тази лекота не обезценява самото съдържание на писмата, които предоставят огромна информация за медицината, другите науки, религията, политиката, събития на своето време. Те са ценен исторически извор. Част от тях са публикувани двамадесет години след смъртта му под името „Избрани писма“. Знае се за 1511 негови писма и 98, които са му били изпратени (7).

### **Лекарят, вярата, медицината**

Друг известен хуманист и писател е испанецът Francisco Vallés (1524-1592). Той е не само личният лекар на Филип Втори и протомедико на кралство Кастилия «*Médico de Cámara y Protomédico General de los Reinos y Señoríos de Castilla*», но и коментатор на текстове на Гален, Хипократ, Аристотел. В неговите творби се търси връзката между медицината и религията, поставят се въпроси за

In his article „Les savants chez l'imprimeur. Les medecins et l'entreprise editoriale de Christophe Plantin au XVI - e siecle“, Raphaël Mandresi discusses in detail the participation of doctors in the workshop of Christophe Plantin, a famous printer of the 15th century who worked in Anvers, Spanish Netherlands (6). His printing house has existed for three centuries. According to Mandresi's research, the doctors of Plantin's circle gave way to the publication not only of medical books, but also of those devoted to cosmography, cartography, mathematics, to the extent of allowing us to single out a few interesting figures: that of the 16th-century physician-mathematician. Charles De-l-Eclouse, one of Plantin's close intellectual circle; of Cornelius Gemma son of Reiner Gemma Frisius and professor of medicine at Louvain, who printed his two major works under Plantin, *De arte cyclognomica* in 1569 and *De naturae divinis characterismis* in 1575. As the very titles of the above works suggest, they contain knowledge related to sciences such as astronomy, religion, astrology. The first book of another prominent physician with political positions in the court of the Austro-Hungarian Empire, Rembert Dodoens, was also non-medical literature, *Cosmographica in astronomiam et geographiam isagoge* 1548, published under Jan van der Loe . After the death of the latter his printer became Plantin as his first work he printed collected knowledge on the effects and properties of legumes, vegetables, aquatic plants „*Frumentorium, leguminum, palustrium et aquatiliu herbarum* (6).

An important medical and epistolary author whose correspondence is of high literary value is Guy Patin (1601-1672) (7). He wrote in French and Latin to many famous personalities of the age. His qualities as a physician may be doubted. They are not brilliant, and some scholars point to him as Molière's inspiration for the character of Diaforius in the famous play *The Mime Sick*. A bibliomaniac obsessed with the idea of owning all the printed books of his time, he owned one of the richest private libraries in Paris. A satirist whose lectures were attended by crowds. His letters are written in a humorous style, with a light expression that entertains the reader without difficulty. This lightness does not detract from the actual content of the letters, which contain a wealth of information about medicine, other sciences, religion, politics, and events of his time. They are a valuable historical source. Some of them published, twenty years after his death, under the title of *Selected Letters*. There are 1,511 letters of his that are known of and 98 that were sent to him (7).

### **The doctor, faith, medicine**

Another famous humanist and writer was Spaniard Francisco Vallés (1524-1592) He was not only the personal physician of Philip II and the protomedico of the Kingdom of Castile „*Médico de Cámara y Protomédico General de los Reinos y Señoríos de Castilla*“, but also a commentator on the texts of Galen, Hippocrates, Aristotle. His writings seek to establish the relationship

ролята на лекаря в Божествения ред (8).

През 1587 г. Валес публикува *De iis quae scripta sunt physice in libris sacris, sive de sacra philosophia*. Това е сборник със свещени текстове, които засягат въпроси от областта на медицината, естествената философия и науката като цяло. В предговора авторът твърди, че след като е съставил коментари на типичните медицински авторитети - Аристотел, Хипократ и Гален, в края на живота си се е обърнал към Библията. В книгата си Валес тълкува библейските пасажии от гледна точка на медицината и естествената философия, като подчертава значението на медицината в Библията. Всъщност авторът посвещава почти една трета от текста на медицината. Забележително е, че цитираният по-горе стих от Книга на Сирах (38:4) е повод за обширен коментар относно достойнството на лекарската професия. Валес предполага, че работата на лекаря и на свещеника вървят паралелно. Там, където Бог е възложил на свещеничеството длъжността да дава живот на човешката душа, медицинското изкуство е имало за задача да поддържа живота на тялото. Свещениците и лекарите са работили в тясно съгрудничество. В тристепенната обществена йерархия по модела на Платоновата Република (мъдреците, воини и работници) Валес изрично включва медиците в управляващото съсловие на мъдреците, като ги нарежда точно под богословите - и над юристите. Американската историчка и професор от Харвардския университет Ан Блеър описва Валес като привърженик на Мойсеевата физика (както и няколко автори от XVII и XVIII в.), който се позовава на Библията, за да определи границите на разумното познание за природата, включително за функционирането на човешкото тяло. Съмнително е обаче дали Валес наистина е бил толкова скромен по отношение на собствената си професия. „Библията не учи на тънките механизми на природата“, казва Валес в предговора, позовавайки се на Еклисиаст. Той обаче твърди, че ако природните явления се появяват в библейския разказ, те трябва да са много верни, „тъй като все пак са продиктувани от най-истинския дух на Бога и произтичат от самия автор на природата, за когото нищо не може да остане скрито“. Но за да потвърди тази истина, той използва изкуството на натурфилософа - или на лекаря (8).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доколко изучаването на медицината през Ранната модерност и посвещаването на тази професия прави от нейните представители разнообразно подготвени личности, които могат да бъдат полезни и в развитието на други науки? На този въпрос може да се отговори утвърдително, благодарение на притежаваната от тях универсална културна компетентност, основана на грамотност, смятане, класическа образованост, историческа образованост. Последната никак не е по-маловажна от другите изброени. Защото лекарят има специфичен интерес към историята. Да бъдеш историограф на краля, какъвто е в края на кариерата си Теофаст Ренодо, е не по-малко престижно от това да бъдеш Главен лекар на краля. Историята държи сметка за важността на миналите, но и за тази на

between medicine and religion, raising questions about the role of the physician in the divine order (8).

In 1587, he wrote a book on that topic. Vales published *De iis quae scripta sunt physice in libris sacris, sive de sacra philosophia*. This was a collection of sacred texts that dealt with issues in medicine, natural philosophy, and science in general. In the preface, the author states that after compiling commentaries on the typical medical authorities, Aristotle, Hippocrates, and Galen, he turned to the Bible late in his life. In his book, Vales interprets the biblical passages in terms of medicine and natural philosophy, emphasizing the importance of medicine in the Bible. In fact, the author devotes almost a third of the text to medicine. It is noteworthy that the verse quoted above from the Book of Sirach (38:4) is the occasion for extensive commentary on the dignity of the medical profession. Vales suggests that the work of the physician and that of the priest run parallel. Where God had entrusted to the priesthood the office of giving life to the human soul, the medical art had the task of sustaining the life of the body. Priests and physicians worked in close cooperation. In the three-tiered social hierarchy modeled on Plato's Republic (sages, warriors, and laborers), Vales explicitly includes the medics in the ruling order of the sages, placing them just below the theologians and above the jurists. The American historian and Harvard University professor Anne Blair describes Vales as a proponent of Mosaic physics (as did several seventeenth- and eighteenth-century authors): drawing on the Bible to define the limits of rational knowledge about nature, including the workings of the human body. It is doubtful, however, whether Vales was really so modest about his own profession. The Bible does not teach the subtle mechanisms of nature, Vales says in the preface, referring to Ecclesiastes. He argues, however, that if natural phenomena appear in the biblical account, they must be very true, „since they are after all dictated by the truest spirit of God and proceed from the author of nature himself, to whom nothing can remain hidden.“ But to confirm this truth he employs the art of the natural philosopher - or physician (8).

## CONCLUSION

To what extent did the study of medicine in the Early Modern period and the dedication to the profession make its practitioners diversely prepared individuals who could be useful in the development of other sciences? This question can be answered in the affirmative, thanks to their possession of a universal cultural competence based on literacy, numeracy, classical learning, historical education. The latter is by no means less important than the others listed. For the physician has a specific interest in history. To be the King's historiographer, as Théopaste Renaudot was at the end of his career, is no less prestigious than to be the King's Physician General. History keeps one aware of the importance of past events, but also of the events to come. That is why

предстоящите събития. Затова лекарите създават библиотеки, колекционират предмети на изкуството, познават ценността на запазения културен продукт. Приближава онзи исторически момент, в който суверенът - крал ще бъде заменен от един друг суверен – нацията, още един признак на модерността (9). Парацелз си е дал сметка за важноста на националните езици и затова преподава на немски език, бунтувайки се не само срещу утвърдените авторитети, но и срещу статуквото на една схоластична наука. Представените в тази статия интелектуалци-лекари пресичат не само географски граници, но и тези на тихото незаинтересовано примирие, на удобната резигнация към ставащите събития. Те искат и създават по-богата на идеи среда на обмен между отделните науки, които са част от един отворен тип комуникация и подготвят среда за идващото Просвещение.

Защо става възможно участието на лекарите в просветителските процеси на Европа през XV-XVII век? Защото са част от ограничения кръг на привилегированите в обществото, овладели са обществените върхове. Намират се сред властващия елит и участват в културните кръгове на изтъкнати артисти. Представители са на „почетна професия“ в динамичното време на преход между Средновековието и Модерността. Период, в който времето не се усеща като уравновесено и безметежно протягане към бъдещето. Период на трите велики технически революции, както ги определя френският историк Фернан Бродел – артилерия, книгопечатане и далечно плаване (9). Период на велики географски открития и натрупване на богатства, но и период граждански, религиозни войни, чумни епидемии, климатични изменения, глад, безработица. Лекарят е част от възхода и кризата на Европа в този исторически момент. Задаването на въпроси и съмнението са същност на неговото поведение на интелектуалец. Търсеното на отговори е динамиката и моторът, получаването им е възторг и промяна и ги превръща в събития и познание.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Тулмин, С. Космополис – скритата програма на модерността. ИК „Калъс“, София, 1994, с.27-29.
2. Elisa Andretta et Rafael Mandressi. Médecine et médecins dans l'économie des savoirs de l'Europe moderne (1500-1650), Histoire, médecine et santé, 11 | 2017, 9-18.
3. Ортега, Х. и Гасет. Есета, том 2, УИ „Св. Климент Охридски“, София, 1993, с. 96.
4. Бояджиев, Ц. Другото Средновековие – лекции по културна антропология на Западноевропейското средновековие, София, 2021, с.227.
5. Dachnez, R. Histoire de la médecine. De l'Antiquité à nos jours. Edition Tallandier, p. 384, 2008.
6. Mandressi, R. Les savants chez l'imprimeur. Les médecins et l'entreprise éditoriale de Christophe Plantin au XVIe siècle, Histoire, médecine et santé. 11 | 2017, 131-152.
7. Correspondance complète de Guy Patin et autres écrits, édités par Loïc Capron. – Paris: Bibliothèque interuniversitaire de santé, 4e édition (mai 2022). <https://www.biusante.parisdescartes.fr/patin/>
8. López Piñero J.M. Francisco Valles. En: Dicc. histórico de la ciencia moderna en España. Barcelona: Península, 1983, II, 391-4.
9. Бродел, Ф. Структурите на всекидневието: възможното и невъзможното, том 1, София, Прозорец, с. 311, 2023.

### Адрес за кореспонденция:

Диана Рангелова  
УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ – ЕАД  
отдел „Учебна и научна дейност“  
София, бул. Тютлебен № 21  
е-поща: diana.malyova@gmail.com

### Address for correspondence:

Diana Rangelova  
UMHATEM „N.I.Pirogov“, Sofia  
e-mail: diana.malyova@gmail.com

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

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

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

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

**Подаване на ръкописите:** Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща). Материалите от българските автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

#### ПОДГОТОВКА НА РЪКОПИСА

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

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

**Указания за оформление на материалите:** Използват се мерни единици на международната система SI. Да се избягват акроними, освен ако не са общоприети. Акронимите и съкращенията се дефинират при първата им употреба в текста. Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word. Форматът на страниците трябва да бъде А4 с полета от 2,5 см 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: Въведение, Цел, Методи, Резултати, Обсъждане и Заключение. При материали без структура (напр. обзорна статия) се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи.

**Ключови думи:** Представят се след резюмето.

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

**Фигури:** Всяка фигура се подава и като отделен 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 noncommunicable 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. 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 Introduction, Methods, Results, Discussion and Conclusions. Unstructured abstracts are allowed for papers of different kind (scientific review articles). 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.





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

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

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

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

**Подаване на ръкописите:** Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща). Материалите от българските автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

#### ПОДГОТОВКА НА РЪКОПИСА

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

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

**Указания за оформление на материалите:** Използват се мерни единици на международната система SI. Да се избягват акроними, освен ако не са общоприети. Акронимите и съкращенията се дефинират при първата им употреба в текста. Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word. Форматът на страниците трябва да бъде А4 с полета от 2,5 см 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: Въведение, Цел, Методи, Резултати, Обсъждане и Заключение. При материали без структура (напр. обзорна статия) се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи.

**Ключови думи:** Представят се след резюмето.

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

**Фигури:** Всяка фигура се подава и като отделен 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 noncommunicable 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. 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 Introduction, Methods, Results, Discussion and Conclusions. Unstructured abstracts are allowed for papers of different kind (scientific review articles). 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.

