

РЕЦЕНЗИЯ

От доц. Теодор Панев, дм

Национален център по общественото здраве и анализи, София
Член на научно жури съгласно заповед № РД 195/13.04.2023г на Директора на НЦОЗА,
София

Относно: Дисертационен труд на тема **БИОМАРКЕРИ ЗА ИНДИВИДУАЛНА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ ПРИ ПРОФЕСИОНАЛНА ЕКСПОЗИЦИЯ НА ОЛОВО** на д-р **Христиан Костадинов Димбарев**, редовен докторант по научна специалност „Токсикология“ към Национален център по общественото здраве и анализи, (НЦОЗА) София, в професионално направление 7. „Здравеопазване и спорт“; професионално направление: 7.1. „Медицина“; Научна специалност „Токсикология

Научни ръководител: проф. Цвета Петрова Георгиева, дм

Научен консултант: проф. д-р Таня Пенева Кунева, дм

Рецензията е изготвена въз основа на представения дисертационен труд и автореферат. Те отговаря на изискваната структура на научен труд, съгласно Закона за развитите на Академичния състав в Р България и Правилника към него, както и на Правилника на НЦОЗА София.

Биографични данни

Д-р Христиан Костадинов Димбарев е редовен докторант в НЦОЗА, по научна специалност „Токсикология“, зачислен със заповед № РД-173/30.03.2018 г. и отчислен с право на защита със заповед № РД -152/07.04.2021 г.

Завършва висшето си образование в Медицински Университет Пловдив през 2003г със специалност Лекар – Магистър. По време на докторантурата през 2018г придобива специалност „Трудова Медицина в КХМЕХ към МУ София. През 2021г придобива

специалност Обща Медицина в МУ София , а през 2021г придобива магистърска степен по Обществено здраве и здравен мениджмънт във ФОЗ към МУ Пловдив. От 2022г е зачислен като специализант по Хранене и диететика в НЦОЗА.

Актуалност на темата

Редица изследвания на СЗО, установяват, че хронична експозиция на олово, например във въздуха, дори под гранични стойности за работното място, причинява отравяне с олово с по-висока честота, отколкото се очаква. Това предполага преразглеждане на данните и провеждане на нови проучвания с цел оценка на здравните ефекти при хронична експозиция на ниски нива.

През 2022 г. СЗО определя оловото, като един от 10-те химични вещества, предизвикващи голямо безпокойство за общественото здраве, които се нуждаят от действия от страна на държавите-членки за защита на здравето на работниците, децата и жените в репродуктивна възраст.

Оловото е познато като токсичен елемент от хиляди години и остава постоянна заплаха за околната среда. Експозицията на олово може да доведе до значителни неблагоприятни последици за различни системи и органи. Широко проучени са токсичните ефекти на оловото върху нервната система, хемопоезата, бъбреците и репродуктивната система. След като оловото бе премахнато като бензинова добавка (тетраетил олово) през 1970 г., както и от приложението му в съдове за храни (например глеч за керамика, буркани и консервни кутии), интоксикациите с олово са намалели значително. Съществуват обаче други източници на олово и неговият неизвестен праг на субклинична токсичност продължават да бъдат проблем за общественото здраве, като най застъпено в България е Производството на първично и вторично олово, включително производство на акумулатори и батерии. Основните начини за попадането в организма на неорганично олово са инхалиране и поглъщане. При възрастни експозицията е обикновено инхалаторна в професионалната среда. При деца може да се наблюдава поглъщане на оловни бои в стари къщи. Също така, интоксикация може да се наблюдава при нелегална дестилация на алкохол, ако съдовете са калайдисвани (и съдържат олово).

Именно това, както и липсата на хармонизация между получените данни от проведените към настоящия етап проучвания, които изследват различни полиморфни

варианти и техните асоциации с основните пътища на метаболизъм и токсичността към олово определя докторантурата с определено научно-практическа насоченост и дава основание на д-р Христиан Димбарев да започне своето проучване.

Структура на Дисертацията

Дисертационният труд съдържа 113 страници и е онагледен с 6 таблици и 20 фигури и 4 приложения. Библиографската справка включва 169 заглавия, от които 5 на кирилица и 164 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са направена 6 публикации, две от които са публикувани в реферирани и индексирани в Scopus списания.

Литературен обзор

Литературният обзор е написан на 26 страници и представлява задълбочен преглед на регулаторната и научна литература по въпросите на разпространението в различни производство на оловото в батерии, козметика, метални изделия като боеприпаси, тръби и др. които са причина за значителни замърсявания на околната среда и здравословни проблеми в световен мащаб.

Направен е преглед на токсичното действие на оловото и неблагоприятните ефекти върху здравето на хората и ранните симптоми на отравяне с олово, както и преглед на източниците на експозиция на олово.

Оловото е изключително токсичен тежък метал, който води до нарушаване на различни физиологични процеси в растенията и за разлика от други метали като цинк, мед и манган, не притежава никакви биологични функции. Оловото оказва вредно въздействие върху почти всички системи на човешкото тяло. Въпреки че молекулярните механизми на токсичността на оловото все още се изследват, основният деструктивен ефект върху човешкото здраве се оказва оксидативния стрес

На база на заключенията на обширния литературен обзор е изведена целта на дисертацията, а именно, да се проучи връзката между нивото на експозиция на олово, генотипната характеристика (rs1800435) и степента на вредно въздействие при работници, професионално експонирани на олово.

За постигане на посочената цел докторанта си е поставил 5 конкретни задачи, които обхващат: Подбор на популация експонирани на олово работещи в акумулаторното производство у нас; Определяне на разпределението на изследваната популация по генотип

ALAD-2 и зависимост между нива на Pb в кръвта и хемоглобин (HGB), разпределени по генотип; Определяне на зависимост между нива на 5-АЛК в урина и брой левкоцити и еритроцити, разпределени по генотип и проследяване на зависимости между генотипа и индивидуалната чувствителност към олово; Определяне връзката между молекулярно-генетичния профил и начина на живот с цел разграничаване на силно чувствителна група работници от акумулаторната и рециклиращата индустрия в България, професионално изложени на олово; Предложения за здравно-промоционална стратегия за превенция на здравето на работното място и допълнителни мерки за превенция на отравянията.

За целите на изследването е направен подбор на популация експонирани на олово, работещи в акумулаторното производство у нас при което са обхванати общо 173 професионално експонирани на олово работещи лица (n=173) от цехове с висока експозиция на олово по данни от СТМ и са използвани следните подходи и методи:

- Клинико – лабораторни и биохимични изследвания;
- Методи за изследване на биомаркери за експозиция на олово в кръв и урина;
- Молекулярно-генетични методи Генотипиране за откриване и определяне на SNP rs1800435C/G чрез полимеразно-верижна реакция в реално време;
- Метод на анкетното проучване Анкетна карта за събиране на данни относно възраст и пол, период на професионална експозиция – трудов стаж, вредни навици – тютюнопушене и употреба на алкохол, местоживееене;
- Статистически методи.

Резултатите са с оригинален характер, надлежно документирани и нагледно представени с подходящ графичен и табличен израз. Резултати са дискутирани в светлината на направения литературен преглед . Целта е изпълнена успешно и на научно ниво.

Обследвани са 173 професионално експонирани на олово лица (n=173) от цехове с висока експозиция на олово по данни от СТМ. Първоначално е определена концентрация на олово в кръвта и 5 – АЛК в урина при 81 работещи в акумулаторното производство лица (n=81). От тях е подбрана група с високи стойности на олово в кръвта и 5 - АЛК в урина (n=32) за определяне на генотипа с цел отдиферинциране на група изследвани лица хетерозиготни по ALAD – 2. За потвърждаване на данните получени при предходните

изследвания са включени още 92 лица професионално експонирани на олово (n=92), като за тях са определени концентрация на олово в кръвта, 5 – АЛК в урина и генотипа.

Определена е концентрацията на олово в кръвта и екскрецията на 5-АЛК в урина. Получените резултатите демонстрират, че при 13,5% са регистрирани концентрации на олово в кръв от 701-800 ug/l. При 3,7% определените стойности надвишават 801 ug/l. . В изследваната група работници средната стойност на 5-АЛК (mg/l) варира в интервала 13,01 ± 9,12 mg/l (n=81). Индивидуалните резултати обхващат широк концентрационен интервал от 2,57 до 51,1 mg/l. Установена е “доза-отговор” зависимост между нивото на РвК и 5-АЛК. Относителният дял на лицата с повишение на 5-АЛК от 6-15 mg/l и над 15 mg/l нараства закономерно с увеличаване нивото на вътрешната експозиция.

Определено е разпределението на изследваната популация по генотип *ALAD-2* и зависимост между нива на Рb в кръвта и хемоглобин (HGB), разпределени по генотип. Получените резултати от молекулярно-генетичните анализи демонстрират, че 23 % от изследваната популация са хетерозиготни по *ALAD-2*. Наблюдават се тенденции на по-високи концентрации на олово в кръвта и занижени нива на хемоглобин при изследваните лица, които са хетерозиготни по *ALAD-2*. (фиг. 4)

Определяне на зависимост между нива на 5-АЛК в урина и брой левкоцити и еритроцити, разпределени по генотип и проследяване на зависимости между генотипа и индивидуалната чувствителност към олово.

Определяне аеллната 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. Определяне аеллната 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. При анализа на данните по отношение наличието на корелация между нивата на олово в кръвта и количество на хемоглобин по генотип (Фиг. 6) се открива такава.

Изследвана е връзка между молекулярно-генетичния профил и начина на живот с цел разграничаване на силно чувствителна група работници от

аккумуляторната и рециклиращата индустрия в България, професионално изложени на олово.

Като приложения към дисертацията са представени, разработени от докторанта:

1. Предложение за здравно-промоционална стратегия за превенция на здравето на работното място

Създаване на програма за ранна превенция на ранима популация с повишена чувствителност към оловна интоксикация от попадане в среда с риск от повишена експозиция като се определя генотипа преди постъпване на работа

Скрининг на всички работещи в среда с повишен риск от оловна интоксикация, определяне на генетичната им чувствителност и информирането им дали са с повишена чувствителност към олово с цел да направят информиран избор за професионалното си развитие или предприемане на мерки за по-стриктно наблюдение и превенция от интоксикация.

Участие на асоциациите на работодателите от оловния сектор и съответните служби по трудова медицина в активна колаборация с органите свързани с проблема, както на национално така и на европейско ниво

**2. Предложение за допълнителни мерки за превенция на отравянията -
Архитектурно – планировъчни, Технологични; Технически; Медицински;
Организационни Индивидуални**

На база на получените резултати направената дискусия , докторантът е формулирал пет извода , които логично следват поставените цел и задачи, а именно:

- Разработена и валидирана е надеждна методология за откриване и анализ на алелна дискриминация на базата на ALAD генен полиморфизъм rs1800435 и определяне на съответния генотип, високо специфична за анализирания C/G SNP.
- За първи път е определена алелната честота и индивидуалните генотипове сред българска популация по отношение на rs1800435 полиморфизъм в гена ALAD.
- Установена 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. Анализът на резултатите позволява разработването на здравно-промоционална стратегия за превенция на здравето на работното място.

- В комбинация с тютюнопушенето, изследвания генетичен терен (rs1800435) може да бъде сериозна предпоставка за повишен риск от оловна интоксикация.
- Анализът на резултатите позволява разработването на здравно-промоционална стратегия за превенция на здравето на работното място.

Приносите на дисертацията с групирани в:

I. ПРИНОСИ С ПРИЛОЖНО - МЕТОДОЛОГИЧЕН ХАРАКТЕР

- ✓ Разработена и въведена е бърза, точна и надеждна молекулярно-генетична методология за алелна дискриминация на базата на ALAD генен полиморфизъм *rs1800435C/G* и определяне на съответния генотип.
- ✓ Използвайки предложената методология, веднъж открит и определен SNP *rs1800435C/G* представлява възможност за използване като прогнозен биомаркер за превенция на оловна интоксикация.
- ✓ Разработено и публикувано е предложение за здравно-промоционална стратегия за превенция на здравето на работното място и предложение за допълнителни мерки за превенция на отравянията.

II. ПРИНОСИ С НАУЧНО - ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР

- ✓ За първи път е определена и охарактеризирана алелната честота и честотата на генотиповете по отношение на *rs1800435C/G* полиморфизъм в гена ALAD сред българската популация.
- ✓ Получените резултати от молекулярно-генетичните анализи демонстрират, че 23 % от изследваната популация са хетерозиготни по ALAD-2. По резултатите от настоящото проучване и по литературни данни е налице повишен риск за хетерозиготни по ALAD-2 изследвани лица.
- ✓ 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.

Авторефератът и изготвен съобразно изискванията, отговаря на изискванията и отразява съдържанието на дисертационния труд.

Като цяло приучването включва разнообразни подходи и показва уменията на докторанта да борави както с аналитични, така и със статистически методи. Дисертационният труд представлява логично планирано и компетентно осъществено научно изследване.

В заключение считам, че разработката на д-р Христиан Димбарев е завършен дисертационния труд и има значим принос. Тематиката е много актуална и има научно-приложен принос в областта на здравословните и безопасни условия на труд на професионална експозиция на олово или на работници експонирани на олово. Направени са препоръки, които могат да бъдат в полза както на работниците, така и на работодателите.

Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и правилника на неговото прилагане и Правилника на НЦОЗА за развитие на академичния състав. Давам висока оценка на дисертационния труд, гласувам „ЗА“ и препоръчвам на уважаемото научно жури да гласува „ЗА“ за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Христиан Костадинов Димбарев в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма: „Токсикология“.

25.05.2023 г.

Изготвил рецензията:

Доц. Теодор Панев, дм

