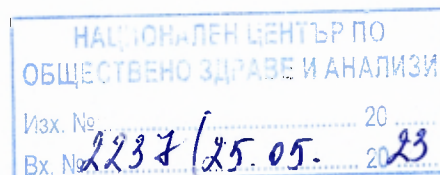


## СТАНОВИЩЕ



От проф. Цвета Георгиева, дм

Национален център по общественото здраве и анализи, София

Член на научно жури, определено със заповед на № РД 195/13.04.2023г на Директора на НЦОЗА, София

**Относно:** Дисертационен труд на тема „Биомаркери за индивидуална чувствителност при професионална експозиция на олово”, представен за защита за присъждане на образователна и научна степен "Доктор" в област на висше образование: в област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“; професионално направление: 7.1. „Медицина“; Научна специалност „Токсикология“ Форма на докторантурата: редовна, на д-р Христиан Костадинов Димбарев , с научен ръководител: проф. Цвета Петрова Георгиева, дм и Научен консултант: проф. д-р Таня Пенева Кунева, дм

След отлично положен конкурсен изпит, д-р Димбарев е зачислен като редовен докторант по научна специалност „Токсикология“ със заповед РД-173/30.03.2018 г на Директора на НЦОЗА.

Д-р Христиан Димбарев е отчислен с право на защита въз основа на решение на Научния съвет на НЦОЗА със Заповед на Директора № РД -152/07.04.2021 г

Дисертационният труд на Христиан Димбарев озаглавен „Биомаркери за индивидуална чувствителност при професионална експозиция на олово” третира много актуални проблеми, свързани механизмите на токсичност на оловото и здравословните и безопасни условия на труд.

Намаляване на употребата на олово в бензин, бои, водопроводни инсталации и спойки доведе до значително намаляване на средните концентрации на олово в кръвта на ниво население. Все още обаче съществуват значителни източници на експозиция. Необходими са по-нататъшни усилия за продължаване на намаляването на употребата и изпускането на олово и за намаляване на експозицията от околната среда и на работното място, особено за деца и жени в детеродна възраст. Интервенциите включват елиминиране на несъществени употреби на олово, като например олово в боята, осигуряване на безопасно рециклиране на съдържащи олово отпадъци, обучение на обществеността относно значението на безопасното изхвърляне на оловно-киселинни

батерии и компютри и наблюдение на нивата на олово в кръвта при деца, жени в детородна възраст и работещи, експонирани на олово.

Оловото и неговите неорганични съединения са ключови професионални токсиканти, с въздействие както върху хематопоезата така и върху репродуктивната система, като могат да засегнат и както майката така и развитието на плода. В резултат са класифицирани като токсични за репродукцията (категория 1A) в съответствие с Регламент (ЕО) № 1272/2008 на Европейския парламент и на Съвета и следователно са токсични за репродукцията вещества в рамките на по смисъла на член 2, буква б) от Директива 2004/37/Е.

Експозицията през устата и при вдишване са най-честите начини за постъпване на олово и неговите неорганични вещества съединения в човешкото тяло. Като се вземат предвид най-новите научни данни и нови открития по отношение на оловото и неговите неорганични съединения, е необходимо да се подобри защита на работниците, изложени на потенциален риск за здравето, чрез намаляване както на професионалните експозиция и биологични гранични стойности за олово. В резултат през 2023 г., Европейската комисия стартира преразглеждане на биологична гранична стойност, като предлага тя да бъде  $15 \mu\text{g Pb}/100 \text{ ml}$  кръв, заедно с преразгледана на граница на професионална експозиция стойност, на  $0,03 \text{ mg}/\text{m}^3$  средна стойност за 8-часа (TWA)

Темата и областта е особено значима и дисертацията е със съществени приноси.

Представеният ми за становище, дисертационен труд е структуриран съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав и има всички качества на завършен научен продукт. Разработката е Дисертационният труд е написан на 113 страници. Той е онагледен с 20 фигури и 6 таблици. Литературният обзор включва 169 литературни източника, от които 4 на кирилица и 164 на латиница.

В **литературния обзор** обхваща 37 страници със заключение и подробно разглежда значимост на проблема, предистория и епидемиология на отравянето с олово, както и най-новите регулаторни постановки относно безопасността на работещите в среда с експозиция олово. Дисертантът е обобщил новите литературни данни, описващи връзката между генетичния профили, и в частност полиморфизмът ALAD-1/2 като модификатор на ефектите на оловото, както и взаимодействията ген - околната среда и ген – ген, значението на епигенетичния пейзаж и микробиома за биотрансформацията на оловото.

Въз основа на литературния обзор е изведена хипотеза, относно наличие на връзката между индивидуалната чувствителност към оловна интоксикация и генотипа и наличие на полиморфизма *rs1800435* на ALAD G177C при експонирани на олово работници в акумулаторното производство.

**Целта** на работата е ясно и точно формулирана и произтича от заключенията на литературния обзор, за постигането, на която са поставени 5 конкретни задачи.

**Методичният набор** е адекватен, основан на интересен и високо информативен дизайн с прилагане на констелация от разнообразни съвременни *in vitro* методи в комбинация с молекулярно генетични и биохимични изследвания, което дава възможност за висока надеждност на получените резултати.

Подбраната извадка – доброволци, професионално експонирани на олово, е представителна за целите на разработката. Дизайнът на проучването включва адекватна статистическа обработка и възможно най-пълна оценка на факторите оказващи влияние върху индивидуалната биотрансформация на олово в организма на изследваните работниците. Всички участници в проучването са подписали информирано съгласие, съгласно изискванията на Етичната комисия на НЦОЗА.

Експерименталната работа по дисертационния труд е извършена от докторанта в лабораторията на отдел „Приложна геномика и ГМО“ към Национален център по обществено здраве и анализи и Клиниката по професионални заболявания, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“.

**Резултатите** са с оригинален характер, надлежно и коректно документирани и представени таблично и графично, с фигури и схеми.

Целта е изпълнена успешно и на научно ниво.

**Изводите** отразяват напълно резултатите от проучванията. Приложената констелация от биохимични методи за определяне на биомаркери за експозиция на олово и методи *in vitro* за откриване на полиморфни генни варианти е информативна при оценката на експозицията на работното място. Получените резултати обогатяват научните данни и дават нови инструменти при оценката на здравния риск.

**Приносите**, формулирани от докторантката са групирани в:

- I. Приноси с научно-методологичен характер – 3
- II. Приноси с научно-теоретичен характер - 3

Разработени са Предложения за здравно-промоционална стратегия за превенция на здравето на работното място и Препоръки за допълнителни мерки за превенция на отравянията.

Предвид актуалността на проблема, горещо препоръчвам, да се продължи работа в областта на изучаване на вливането на генетичния профил при биотрансформацията на тежки метали при експозиция в работна среда.

Във връзка с дисертационния труд докторантът е Във връзка с дисертацията са представени 6 публикации, три от които в индексирани и реферирани списания. Част от резултатите са представени на три международни научни форума, два от които са на EUROTOX конгреси

Бих искал да изразя доброто си личното впечатление от цялостния прочит на разработката. Дисертационният труд представлява логично планирано и компетентно осъществено научно изследване.

**В заключение** разработката на д-р Димбарев е завършен дисертационен научен труд, отговарящ на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника към него и Правилника за развитие на академичния състав в НЦОЗА. Разработеният проблем е много актуален научно-обоснован и оформените резултати и изводи са с значим научен принос и практическо значение за оценка на Молекулярно- генетичните изследвания на генетични полиморфизми като биомаркери за индивидуална чувствителност са новаторство за България и дават възможност за определяне на чувствителни групи с цел намаляване на професионална експозиция.

Въз основа на гореизложеното давам висока оценка на разработката и убедено гласувам положително за присъждането на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Христиан Костадинов Димбарев по научна специалност **Токсикология**, 7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма: „Токсикология“.

25.05.2023 год.

София

Подготвил становището:

Проф. Цвета Георгиева, дм