

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКАТА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ

ГОДИНА CXXXIII 2/2020
Основано през 1869 г.

JOURNAL OF THE BULGARIAN ACADEMY OF SCIENCES

YEAR CXXXIII 2/2020
Founded in 1869

СЪДЪРЖАНИЕ

НАУЧЕН ДЯЛ

- Румяна Койнова, Борис Тенчов – Нанотехнологии в медицината. Невирусни вектори за генна терапия / 3
 Петя Василева – Очен херпес – нарастващ проблем. Диагностичен и лечебен подход / 12
 Григор Горчев, Десислава Кипрова, Славчо Томов, Александър Любенов – Cold Loop миомектомията – възможна и безопасна хистероскопска техника за едноетапно отстраняване на G1 И G2 субмукозни миомни възли / 23
 Чавдар Славов, Радка Кънева, Радостина Георгиева – Актуална етиопатогенеза и възможности за превенция на рака на простатната жлеза / 32
 Драга Тончева – От генома към дълголетието / 39
 Нигяр Джайфер – Редките болести и лекарствата сиради – предизвикателство за медицинската наука и общественото здравеопазване / 48
 Стефка Чанкова, Теодора Тодорова, Мария Тодорова, Петя Първанова, Мария Йовкова – Мутагенеза от околната среда – съвременно предизвикателство / 56

СЪБРАНИЕ НА АКАДЕМИЦИТЕ И ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТИТЕ

- Илза Пържева – Отчет на Събранието на академиците и член-кореспондентите на БАН за 2019 година (Резюме) / 62

НАЦИОНАЛНАТА АКАДЕМИЧНА МРЕЖА

- Отчет на Националната академична мрежа на БАН за 2019 г. / 74

CONTENTS

SCIENTIFIC SECTION

- Rumiana Koynova, Boris Tenchov – Nanotechnology in Medicine. Non-viral Gene Therapy Vectors / 3
 Petja Vassileva – Herpetic Eye Disease – Increasing Problem in Diagnosis and Management / 12
 Grigor Gorchev, Desislava Kiprova, Slavcho Tomov, Alexander Lyubenov – Cold Loop Myomectomy – Possible and Safe Hysteroscopic Technique for One-stage Removal of G1 and G2 Submucose Myoma Nodes / 23
 Chavdar Slavov, Radka Kaneva, Radostina Georgieva – Current Etiopathogenesis and Opportunities for the Prevention of Prostate Cancer / 32
 Draga Toncheva – From Genome to Longevity / 39
 Nigyar Dzhafer – Rare Diseases and Orphan Drugs – a Challenge for Medical Science and Public Health / 48
 Stephka Chankova, Teodora Todorova, Maria Dimitrova, Petia Parvanova, Mariya Yovkova – The Environmental Mutagenesis – a Challenge of the Present Time / 56

THE ASSEMBLY OF ACADEMICIANS AND CORRESPONDING MEMBERS OF BAS

- Ilza Pajeva – 2019 Annual Report at the Assembly of Academicians and Corresponding Members of the Bulgarian Academy of Sciences / 62

THE NATIONAL ACADEMIC NETWORK

- 2019 Annual Report of the National Academic Network at the Bulgarian Academy of Sciences / 74

УЧЕНИЧЕСКИ ИНСТИТУТ НА БАН

Петър Кендеров, Елена Панчовска – Дейността на Ученическия институт на БАН през 2019 г. / **81**

АРХИВИТЕ НА БАН

Из творчеството на възрожденски книжовници, родени в земите на дн. Република Северна Македония, които наричат езика си „български“ (Продължение от кн. 1) / **83**

ГОДИШНИНИ И ЮБИЛЕИ

Васил Големански – Академик Иван Лазаров и неговото хоби / **89**

Румен Каканаков – Жорес Иванович Алфьоров. 90 години от рождението му / **92**

ПРЕДСТАВЯМЕ ВИ

Мария Аврамова, Силвия Найденова – Отворени цитатни данни: OpenCitations – алтернатива на лицензираните бази от данни / **94**

IN MEMORIAM

Член-кореспондент Андрей Даниел / **103**

Член-кореспондент Неделчо Милев / **104**

STUDENTS' INSTITUTE OF BAS

Petar Kenderov, Elena Panchovska – Activity of the Student Institute of the Bulgarian Academy of Sciences in 2019 / **81**

BAS ARHIVES

From the Writings of Renaissance Writers Born in the Lands of the Present-day Republic of Northern Macedonia, who call their language “Bulgarian” / **83**

ANNIVERSARIES AND JUBILEES

Vassil Golemansky – Academician Ivan Lazarov and his hobby / **89**

Rumen Kakanaakov – Zhores Ivanovich Alferov. 90 Years since His Birth / **92**

INTRODUCING

Maria Avramova, Silviya Naydenova – Open Citation Data: OpenCitations – An Alternative to Licensed Databases / **94**

IN MEMORIAM

Corresponding Member Andrey Daniel / **103**

Corresponding Member Nedelcho Milev / **104**



НАУЧЕН ДЯЛ

Румяна Койнова, Борис Тенчов

НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНАТА. НЕВИРУСНИ ВЕКТОРИ ЗА ГЕННА ТЕРАПИЯ¹

УВОД

Напредъкът в изучаването на генетичните основи на клетъчната патогенеза направи възможно целевото третиране на множество гени, лежащи в основата на заболяванията. Редица патологии са обект на генна терапия, включително муковисцидоза, хемофилия, имунна недостатъчност, автозомно-доминантни разстройства, много форми на рак, ХИВ и други инфекциозни заболявания, възпалителни състояния.

Генната терапия по принцип включва въвеждане на нуклеинови киселини в клетките с цел да се третират наследствени и придобити заболявания и отклонения от нормата.

Според Европейската агенция по лекарствата (EMA) лекарственият продукт за генна терапия е биологичен лекарствен продукт, който трябва да притежава следните две характеристики: (а) да съдържа активна субстанция, която се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина за приложение при хора с оглед на регулиране, коригиране, замяна, добавяне или изтриване на генетична последователност; (б) неговият терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект да се дължат директно на последователността на рекомбинантната нуклеинова киселина, която съдържа, или на продукта на генна експресия на тази последователност. Лекарствените продукти за генна терапия не включват ваксини срещу инфекциозни заболявания.

Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) определя генната терапия като приложение на продукти, чиито ефекти се осъществяват чрез транскрипция и/или трансляция на генетичен материал и/или чрез интегриране в генома на гостоприемника, и които се прилагат като нуклеинови киселини, вируси или микроорганизми, продукт на генно инженерство. Продуктите могат да бъдат използвани за модифициране на клетки *in vivo* или трансферирали в клетки *ex vivo* преди администриране на реципиента.

ГЕННА ТЕРАПИЯ

Съществуват две категории генна терапия:

1. Терапия на соматични клетки;
2. Терапия на зародишеви клетки.

Разликата между тези два подхода е в това, че при терапията на соматични клетки промените, предизвикани от въвеждането на генетичен материал, не се предават по наследство, докато при генна терапия на зародишеви клетки тези промени могат да се предадат на следващото поколение.

Генна терапия на зародишеви клетки

Генната терапия на зародишевите клетки води до промени, които се предават по наследство. Този вид генна терапия е привлекателен с това, че открива възможности за коригиране на генетични грешки и радикално ликвидиране на наследствени заболявания. От друга страна, тя създава неограничени възможности за създаване на генно модифицирани индивиди с нови качества, което може да има непредвидими и опасни последствия. Затова генната терапия на човешки зародишеви клетки е забранена съз закон в развитите държави. Тази забрана не се отнася за получаване на генно модифицирани организми (ГМО) както растения, така и животни. Пример на генно модифициран организъм са GloFish (фиг. 1).



Фиг. 1. GloFish – вид риби зебра (zebrafish), генетично модифицирани, така че да флуоресцират в различни цветове. Оттук и името им, патентовано и запазено от Yorktown Technologies през 1999 г. [1]

¹ По материали от доклада „Нанотехнологии в медицината“, изнесен от акад. Борис Тенчов на Общоакадемичния семинар „Актуални проблеми на науката“.

Генна терапия на соматични клетки

Терапията на соматичните клетки е по-консервативен и безопасен подход, който засяга само третираните клетки на пациента и няма ефект върху следващите поколения. Този тип терапия се сблъска с редица проблеми. Като правило, соматичните клетки имат ограничено време на живот, те умират и се заместват от други клетки, при което терапевтичният ефект се загубва и терапията трябва да бъде периодично повторяна, за да се запази терапевтичният ефект. Други характерни за тази терапия проблеми, възникващи при транспорта на генетичния материал до третираните клетки, налагат използването на преносители на нуклеиновите киселини както в тялото на пациента, така и при въвеждането им в клетките, в които е локализирано заболяването.

Целите на генната терапия се състоят в следното:

- Заместване на мутирал ген със здраво копие на гена (**gene correction/alteration**);
- Инактивиране на мутирал ген, който не функционира правилно (**gene knockdown**);
- Въвеждане на нов ген, който помага да се преодолее заболяването (**gene addition**);
- Въвеждане на олигонуклеотиди (**miRNA, siRNA, рибозими**), които контролират експресията на специфични гени.

Съществуват два основни подхода в генната терапия:

- *in vivo* – трансфер на генетичен материал в клетки, които се намират в тялото на пациента;
- *ex vivo* – клетките се изваждат, модифицират се генетично и след това се трансплантират обратно в тялото на пациента (*in vitro* трансфер на генетичен материал в клетъчни култури).

Методи за въвеждане

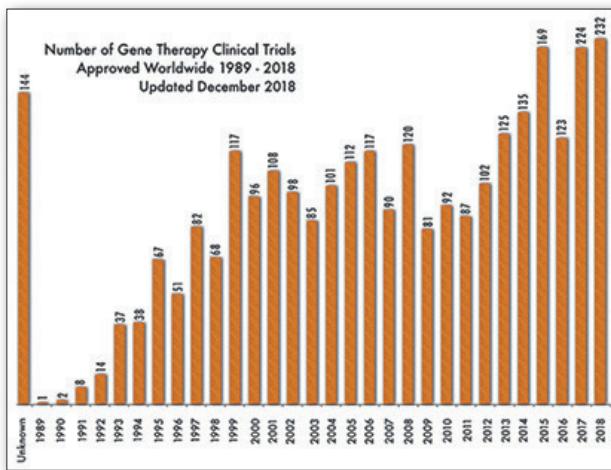
Терапевтичните процедури, включващи генна трансекция и генно потискане (silencing), изискват ефективно доставяне на генетичен материал до клетките. Въвеждането на нуклеинови киселини в клетките може да се извърши с помощта на вирусни и невирусни преносители. Вирусните вектори се характеризират с по-висока ефективност, но приложението им е ограничено от тяхната имуногенност и онкогенност, докато невирусните носители са по-безопасни, но и с по-ниска ефективност. На синтетичните катионни липиди, които образуват комплекси (липоплекси) с полианионната ДНК, се възлагат надежди като безопасни невирусни преносители на гени [2 – 4]. Полагат се усилия за синтезиране на биосъвместими кати-

онни липиди с ниска токсичност, като например катионните фосфолипиди [5]. Основна пречка за клиничните приложения на липидно медирирания пренос на гени (липофекция) е неговата нездадоволителна ефективност. За постигане на успех в това отношение са необходими липсващи понастоящем задълбочени познания за механизма на този процес.

Възможно е и въвеждане на свободна ДНК (naked DNA), но този метод също има ниска ефективност поради разграждането на свободната ДНК от серумните нуклеази.

Клинични изпитания. Статистика

От 1989 г., когато са разработени първите препарати за генна терапия, до края на 2018 г. 2930 препарата за генна терапия са одобрени за клинични изпитания (JGeneMedicine). Около 65 % от тях са за ракови заболявания и около 35 % са за други болести.



Фиг. 2. Брой на препаратите за генна терапия, одобрени за клинични изпитания [6]

Клиничните изпитания на препаратите за генна терапия включват следните фази:

Фаза I (безопасност)	– 56.0 %
Фаза I/II	– 21.5 %
Фаза II (имат ли ефект при хора?)	– 16.7 %
Фаза II/III	– 1.0 %
Фаза III (дозировка)	– 4.2 %
Фаза IV (странични ефекти)	– 0.2 %
Единични случаи	– 0.4 %

От тестваните досега над 2900 препарата, Фаза IV на клинични изпитания са достигнали едва около 15 препарата.

НЕВИРУСНИ ВЕКТОРИ ЗА ПРЕНОС НА НУКЛЕИНОВИ КИСЕЛИНИ

Макар и с по-ниска ефективност, невирусните вектори са обект на активни изследвания. Причините за разработването на невирусни вектори са:

- Свободните нуклеинови киселини и олиго-нуклеотиди бързо се разграждат от серумните нуклеази и не са ефективни.

- Вирусните преносители (ретровируси, адено-вируси) имат висока ефективност, но са и с висока степен на риск (токсичност, имуногенност). Регистрирани са смъртни случаи при третиране с вирусни носители. Смъртта на Jesse Gelsinger (1999) [7] при третиране с адено-вирусен вектор, предизвикал остра имуна реакция, е причина за насочване на вниманието на изследователите към невирусните носители.

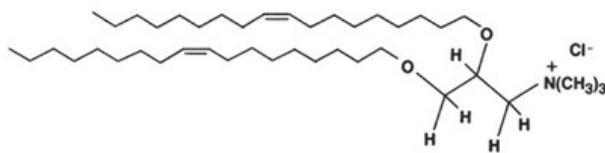
Видове невирусни вектори

- Липоплекси** – комплекси на нуклеинови киселини с липиди;
- Полиплекси** – комплекси на нуклеинови киселини с полимери;
- Хибридни системи** – комплекси на нуклеинови киселини с комбинации от липиди, полимери, пептиди и други съединения;
- Метални и други наночастици** – ДНК и РНК, ковалентно свързани със златни наночастици (AuNP), липозоми, полимерзоми и др.;
- Комплексни невирусни системи, имитиращи вирусите (virus mimetics).**

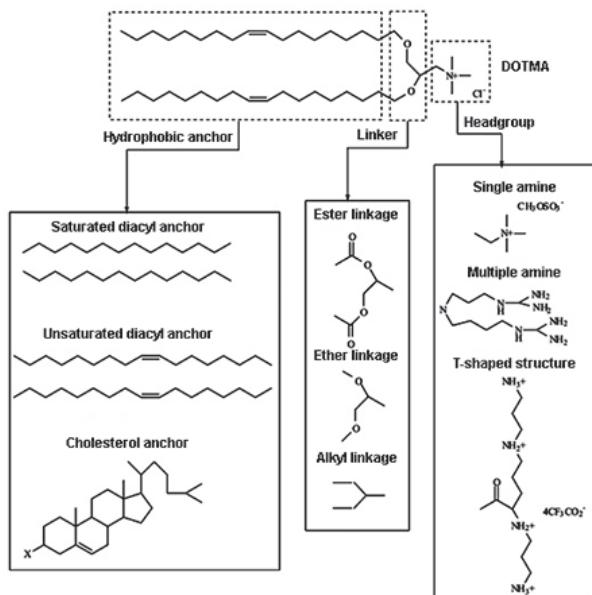
Катионни липиди като преносители на нуклеинови киселини

Катионните липиди представляват един от класовете невирусни преносители на нуклеинови киселини. Благодарение на свойството им да образуват комплекси (липоплекси) с полианионните нуклеинови киселини, те широко се използват за пренос на ДНК и РНК при генна трансфекция и генна регулация.

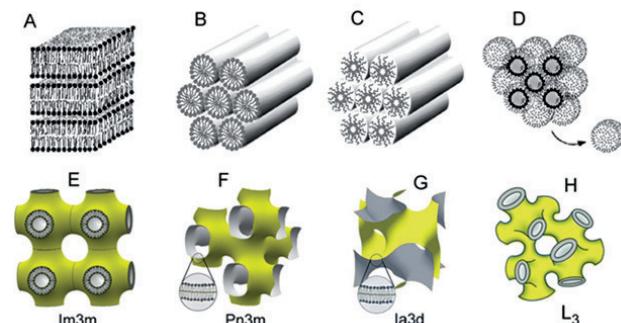
През 1987 г. Felgner et al. за първи път докладват за образуването на комплекс между катионния липид $N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N,N$ -тетраметиламмониев хлорид (DOTMA) и плазмидна ДНК. Формулиран заедно с диолеоил фофатидилетаноламин (DOPE) за образуване на липозоми, този ком-



Фиг. 3. Първият синтезиран катионен липид – DOTMA [8]



Фиг. 4. Катионни липиди, синтезирани чрез модификации на полярната глава, хидрофобната група и свързващото звено (линкер) на DOTMA [9]



Фиг. 5. Течнокристални липидни фази. (A) Ламеларна фаза; (B) хексагонална фаза HII; (C) обратна хексагонална фаза HIII; (D) обратна мицеларна кубична фаза QII M; (E) бислойна кубична (QII) фаза IIm3m; (F) бислойна кубична фаза Pn3m; (G) бислойна кубична фаза Ia3d; (H) гъбеста (L3) фаза [10]

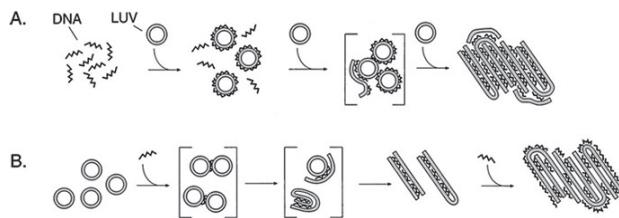
плекс води до успешна трансфекция на клетки *in vitro* [8]. Липидната структура се оказва важен фактор, определящ клетъчната токсичност и ефективността на трансфекция. Затова в следващите изследвания са синтезирани голям брой катионни липиди, чиято основна структура включва положително заредена полярна глава, прикрепена чрез линкер към алифатна или стеролна хидрофобна група (фиг. 4).

Подобно на природните липиди, синтетичните катионни липиди са амфи菲尔ни молекули. В зависимост от молекулната си структура, те могат да образуват бислойни мембрани, липозоми, както и различни неламеларни лиотропни течнокристални фази (фиг. 5).

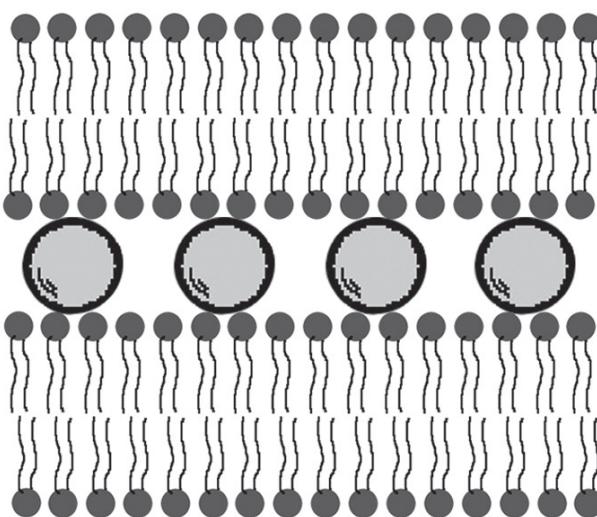
Образуване, структура и свойства на липоплексите

Образуването на липоплексите се извършва при смесване на ДНК с катионни липидни везикули във воден разтвор на няколко етапа със значително различаваща се кинетика: (i) адхезия на ДНК към повърхността на везикулите; (ii) пренареждане на везикулите в многослойен липоплекс с допълнително свързване на ДНК с вътрешни монослоеве; и (iii) растеж и агрегация на липоплексите (фиг. 6).

Структурата на повечето липоплекси е многослоен сандвич, в който липидните бислоеве се редуват със слоеве от успоредни ДНК нишки (фиг. 7) [5, 12 – 14]. Показано е, че намалението на свободната енергия при образуването на липоплекси е по същество ентропиен ефект и се дължи на нарастване на ентропията в резултат на освобождаване на противойони и макромолекулна дехидратация при свързването на липидните бислоеве с ДНК [15, 16]. Свободната енергия на свързване на нуклеотид е малка ($\sim kT$), но тъй като многобройни ДНК заряди взаимодействват едновременно с



Фиг. 6. Формиране на липоплекси (А) при титруване на липозоми в разтвор на ДНК; (В) при титруване на ДНК в суспензия от липозоми [11]



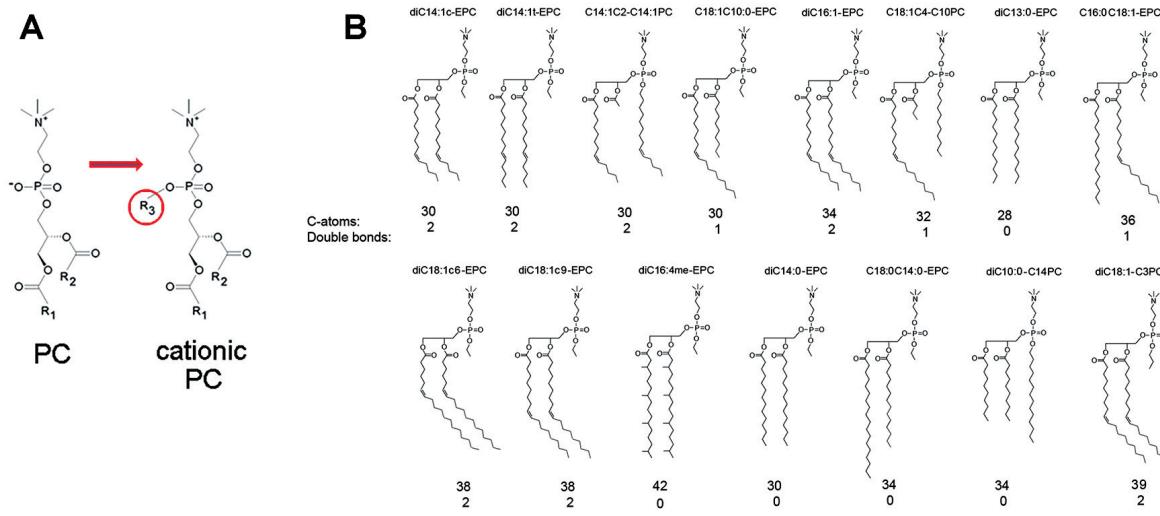
Фиг. 7. Ламеларен комплекс липид/ДНК (липоплекс)

противоположно заредените липиди, равновесието в голяма степен благоприятства ДНК, свързана към интерфейса липид–вода, спрямо свободната ДНК в разтвор.

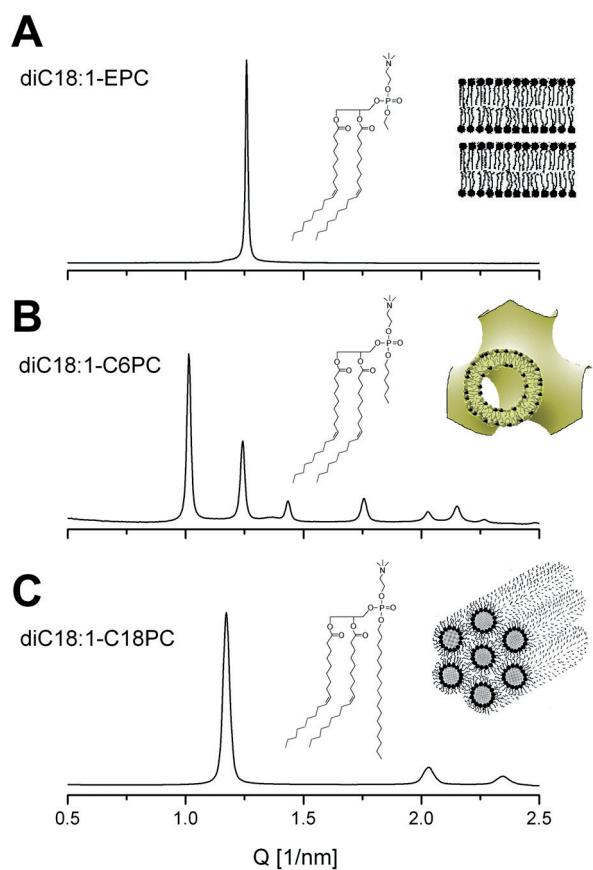
Катионни фосфатидилхолини

Особено атрактивен клас катионни липиди са катионните фосфатидилхолини (PC) (фиг. 8) [5, 17]. Тези липиди се метаболизират бавно, имат забележително ниска токсичност и проявяват сравнително добра ефективност на трансфекция.

Повечето от катионните PC, по-специално етилфосфатните PC (EPC), се организират в бислоеве и



Фиг. 8. Схема на синтезата (А) и структури (Б) на катионните фосфатидилхолини (PC) [17, 18]

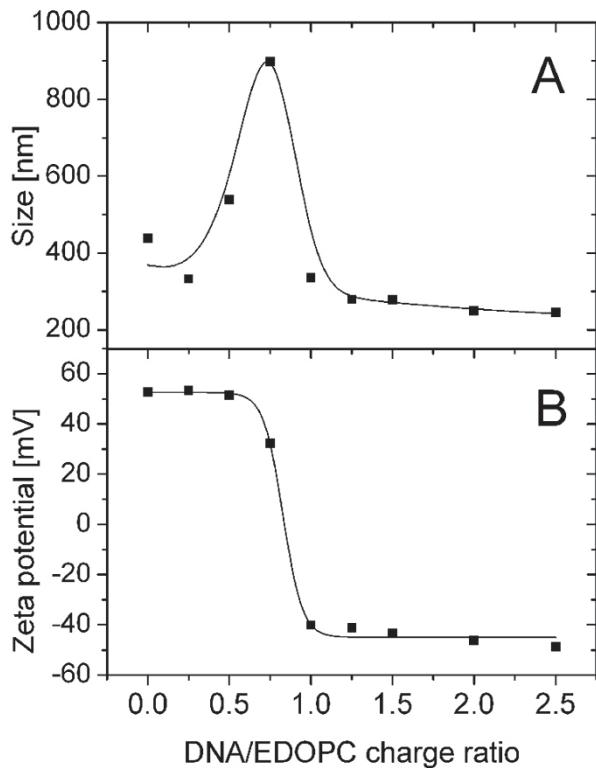


Фиг. 9. Ефект на дължината на веригата R3 върху фазовото поведение на PC. Рентгенови дифракционни картини, характерни за (А) ламеларна La, (Б) кубична Pn3m, и (С) обратна хексагонална HII фаза, формирани от диолеоил PC с етил, хексил и октадецил вериги R3 [18]

лесно образуват дисперсии на лизозоми във вода [5]. Увеличаването на дължината на веригата R3 обикновено води до заместване на ламеларната La фаза с неламерни фази. Характерен пример за това поведение е наборът от четири диолеоилни PC производни с етил, пропил, хексил и октадецил R3 вериги: първите две, diC18:1-EPC и diC18:1-C3PC, образуват ламеларна La фаза, diC18:1-C6PC образува кубична Pn3m фаза, а diC18:1-C18PC образува обратна хексагонална фаза в целия температурен интервал 0 – 90 °C (фиг. 9).

Подобно на други катионни липиди, катионните PC взаимодействват електростатично и образуват стабилни комплекси (липоплекси) с полианионните нуклеинови киселини.

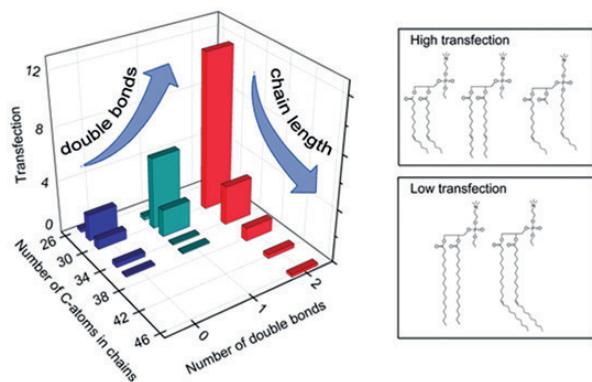
Физичните параметри на липоплексите като зета потенциал и размери (фиг. 10) влияят на трансфекционната активност. Зета потенциалът на липоплекс е от съществено значение за взаимодействията с отрицателно заредените клетъчни повърхности.



Фиг. 10. (А) Размер и (Б) зета потенциал на липоплекси при различни съотношения липид/ДНК [19]

Количествена връзка между молекулната структура и трансфекционната ефективност на катионните PC (QSAR)

След въвеждането на катионните PC преди около 20 години, бяха синтезирани и тествани за трансфекция голям брой липиди от този клас с различни R1, R2 и R3 въглеводородни вериги (фиг. 8) [5, 17, 20, 21]. В нашите изследвания установихме, че максимална трансфекция проявяват липидите с 14:1 миристолеилови или мири-



Фиг. 11. Количествена връзка структура–активност на катионните PC [18]

телаидоилови вериги (общо 30 въглеродни атома във веригите и 2 двойни връзки) (фиг. 8) [22, 23]. Анализът на молекулната структура на липидите показва значителни ефекти на двойните връзки и на дължината на веригите върху липидната трансфекционна активност. Намаляването на броя на двойните връзки и/или увеличаването на дължината на веригите води до значително намаляване на липидната трансфекционна активност (фиг. 11).

Механизъм на освобождаване на ДНК от липоплексите при взаимодействие с анионните мембрани липиди

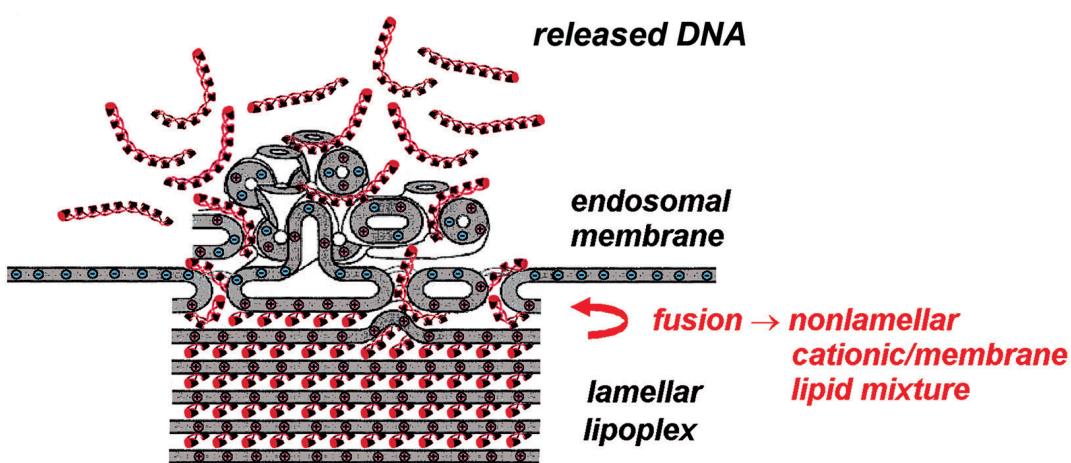
Основните събития в липид-медираната трансфекция включват свързване и интернализация на липоплексите от клетките, последвано от освобождаване на ДНК и транспортирането ѝ до ядрото за транскрипция [24 – 26]. Този процес включва редица неясни междуинни етапи например излизането на липоплексите от ендозомите и вътреклетъчното им разпадане. Ключов процес в тази последователност е освобождаването на ДНК от липоплекса, за който се смята, че се дължи на неутрализация на катионния липиден заряд при смесване с клетъчните анионни липиди.

Експерименти с рентгенова дифракция показваха, че съществува връзка между способността на различните анионни липиди да освобождават ДНК от липоплексите и мезоморфните структури, които те образуват в смеси с катионния липид [27]. Индуцирането на неламеларни фази от анионните липиди улеснява освобождаването на ДНК, тъй като наруша многослойната липоплексна структура и разрушава целостта на липидния бислой (фиг. 12). Следователно анионните мембрани липиди имат двустранен ефект: те компенсират по-

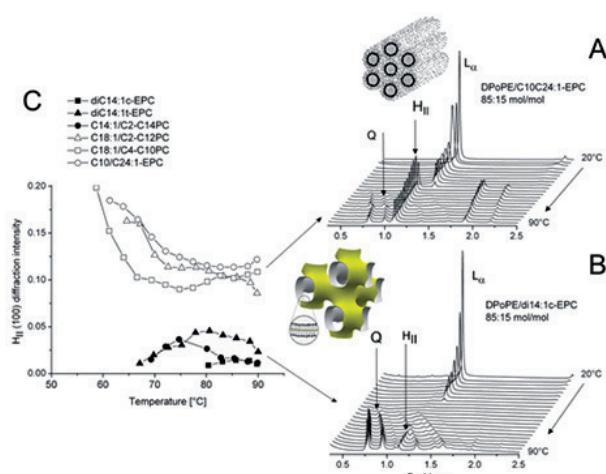
върхностния заряд и елиминират електростатичното свързване на ДНК, а също така разрушават липоплексната структура и улесняват излизането на ДНК в разтвора чрез индуциране на неламеларни фази при смесване с липоплексните липиди.

Корелация на трансфекционната активност с образуването на неламеларни фази в смеси на мембрани липиди и катионни РС

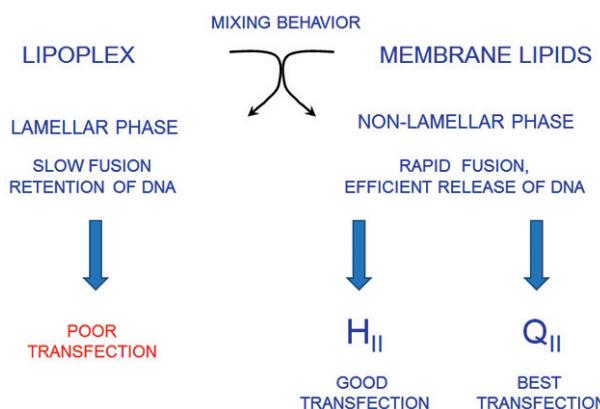
Както стана ясно, структурата на въглеводородните вериги на катионните липиди (дължина, двойни връзки) оказва значително влияние върху тяхната трансфекционна активност (фиг. 11). Този ефект е очевидно неелектростатичен. Фазовото поведение на катионните липиди също не дава обяснение на тяхната варираща с около 2 порядъка активност – мнозинството от тях образуват ламеларни фази и ламеларни липоплекси. Възможно обяснение на ефекта дава взаимодействието им с клетъчните мембрани структури. Цвiterionният фосфолипид дипалмитолеол фосфатидилетаноламин (DPoPE) претърпява фазов преход от ламеларна в обратна хексагонална фаза ($L_a \rightarrow HII$) при 42°C . В моделна система, включваща DPoPE и катионен РС, в която електростатичните липидни взаимодействия са елиминирани, добавянето на катионни РС модифицира този преход и тези модификации корелират с трансфекционната активност на катионните РС [22, 23]. Високоефективните катионни РС индуцират образуването на кубична фаза в широк температурен диапазон между ламеларната и обратната хексагонална фаза (фиг. 13B). От друга страна, катионни РС, които не проявяват висока ефективност, не променят значително прехода от ламеларна в обратна хексагонална фаза (фиг. 13A). Следователно се оказва, че високоефективни катионни РС са тези, които ин-



Фиг. 12. Ламеларните катионни липиди, които спомагат формирането на неламеларни структури при смесване с мембрани липиди, лесно освобождават ДНК и проявяват висока трансфекционна активност [28]



Фиг. 13. Ефекти на високо- и нискоефективните PC върху обратната хексагонална фаза в DPoPE [22]



Фиг. 14. Корелация между фазовото поведение на смеси на катионни липиди с мембрани липиди и трансфекционната им активност [22]

дуцират образуването на кубична фаза в смеси от катионни липиди с мембрани липиди, способни да формират неламеларни фази.

Сливането на липоплексите с биомембрани може да осмисли връзката между трансфекционната ефективност на катионните PC и тяхната способност да индуцират образуването на кубична фаза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Sparks, J. S., R. C. Schelly, W. L. Smith, M. P. Davis, D. Tchernov, V. A. Pieribone et al. The Covert World of Fish Biofluorescence: A Phylogenetically Widespread and Phenotypically Variable Phenomenon. *PLoS One*. 2014; 9 (1).
2. Gao, X., L. Huang. A Novel Cationic Liposome Reagent for Efficient Transfection of Mammalian Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991; 179 (1): 280-285.
3. Felgner, P. L., G. M. Ringold. Cationic Liposome-Mediated Transfection. *Nature*. 1989; 337 (6205): 387-388.
4. Leventis, R., J. R. Silvius. Interactions of Mammalian-Cells with Lipid Dispersions Containing Novel Metabolizable Cationic Amphiphiles. *Biochim Biophys Acta*. 1990; 1023 (1): 124-132.
5. MacDonald, R. C., G. W. Ashley, M. M. Shida, V. A. Rakhamanova, Y. S. Tarahovsky, D. P. Pantazatos et al. Physical and biological properties of cationic triesters of phosphatidylcholine. *Biophys J*. 1999; 77 (5): 2612-2629.

Мембранното сливане се описва в литературата като преход от ламеларна в неламеларна (по-точно в кубична) фаза [29]. Следователно не е изненадващо, че катионните PC с висока трансфекционна активност са в състояние да индуцират формирането на домени от кубична фаза в мембрани, т.е. да проявяват висока фузогенност (фиг. 12, 13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

• Ефективността на трансфекция посредством катионни PC показва добре изразена, систематична зависимост от структурата на липидните въглеводородни вериги. Трансфекцията се увеличава с увеличаване на ненаситеността на веригите и намалява с увеличаване на тяхната дължина. Максимална трансфекция се наблюдава за катионни PC с 2 мононенаситени 14: 1 вериги.

• Повечето от катионните PC, включително всички липиди с висока трансфекция, образуват стабилни ламеларни течнокристални фази и липоплекси. Тъй като изглежда не съществува връзка между фазовото поведение на липоплекса и трансфекционната му активност, високо- и нискотрансфектиращите агенти могат да бъдат разграничени само въз основа на взаимодействието им с мембрани липиди.

• Клетъчните анионни липиди имат двустранен ефект върху освобождаването на ДНК от липоплексите: те компенсират катионния повърхностен заряд и елиминират електростатичното свързване на ДНК, а също така разрушават липоплексната структура и улесняват излизането на ДНК в разтвора чрез индуциране на неламерни фази при смесване с липоплексните липиди.

• Съществува ясно изразена връзка между ефективността на трансфекция и начина, по който катионните липиди модулират неламеларната фазова трансформация в мембрани липиди (фиг. 14). Катионните PC с висока трансфекция индуцират формирането на обратни кубични фази, заместващи НII фазата в мембрани липиди. Това може да се разглежда като индикация, че повисоката активност на трансфекция е резултат от засилено сливане на липоплексите с клетъчните мембрани.

НАУЧЕН ДЯЛ

6. GeneTherapy Clinical Trials Worldwide 2018. Available from: <http://www.abedia.com/wiley/years.php>
7. Branca, M. A. Gene therapy: cursed or inching towards credibility? *Nat Biotechnol.* 2005; 23 (5): 519-521.
8. Felgner, P. L., T. R. Gadek, M. Holm, R. Roman, H. W. Chan, M. Wenz et al. Lipofection – A Highly Efficient, Lipid-Mediated DNA-Transfection Procedure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84 (21): 7413-7417.
9. Koynova, R., B. Tenchov. Cationic Lipids: Molecular Structure/Transfection Activity Relationships and Interactions with Biomembranes. In: Bielke, W., Erbacher C., editors. *Nucleic Acid Transfection. Topics in Current Chemistry.* 296. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010, p. 51-93.
10. Koynova, R., B. Tenchov, R. C. MacDonald. Nonlamellar Phases in Cationic Phospholipids, Relevance to Drug and Gene Delivery. *Acs Biomaterials Science & Engineering.* 2015; 1 (3):1 30-138.
11. Kennedy, M. T., E. V. Pozharski, V. A. Rakhmanova, R. C. MacDonald. Factors governing the assembly of cationic phospholipid-DNA complexes. *Biophys J.* 2000; 78 (3): 1620-1633.
12. Lasic, D. D., H. Strey, M. C. A. Stuart, R. Podgornik, P. M. Frederik. The structure of DNA-liposome complexes. *J Am Chem Soc.* 1997; 119 (4): 832-833.
13. Boukhnikachvili, T., O. AguerreChariol, M. Airiau, S. Lesieur, M. Ollivon, J. Vacus. Structure of in-serum transfecting DNA-cationic lipid complexes. *FEBS Lett.* 1997; 409 (2): 188-194.
14. Radler, J. O., I. Koltover, T. Salditt, C. R. Safinya. Structure of DNA-cationic liposome complexes: DNA intercalation in multilamellar membranes in distinct interhelical packing regimes. *Science.* 1997; 275 (5301): 810-814.
15. Bruinsma, R. Electrostatics of DNA cationic lipid complexes: isoelectric instability. *European Physical Journal B.* 1998; 4 (1): 75-88.
16. Hirsch-Lerner, D., Y. Barenholz. Hydration of lipoplexes commonly used in gene delivery: follow-up by laurdan fluorescence changes and quantification by differential scanning calorimetry. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes.* 1999; 1461 (1): 47-57.
17. MacDonald, R. C., V. A. Rakhmanova, K. L. Choi, H. S. Rosenzweig, M. K. Lahiri. O-ethylphosphatidylcholine: A metabolizable cationic phospholipid which is a serum-compatible DNA transfection agent. *J Pharm Sci.* 1999; 88 (9): 896-904.
18. Koynova, R., B. Tenchov. Cationic phospholipids – structure/transfection activity relationships. *Soft Matter.* 2009; 5: 3187-3200.
19. Koynova, R., R. C. MacDonald. Natural lipid extracts and biomembrane-mimicking lipid compositions are disposed to form nonlamellar phases, and they release DNA from lipoplexes most efficiently. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes.* 2007; 1768 (10): 2373-2382.
20. Koynova, R., R. C. MacDonald. Cationic O-ethylphosphatidylcholines and their lipoplexes: phase behavior aspects, structural organization and morphology. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes.* 2003; 1613 (1-2): 39-48.
21. Koynova, R., Y. Tarahovsky, L. Wang, R. C. MacDonald. Lipoplex formulation of superior efficacy exhibits high surface activity and fusogenicity, and readily releases DNA. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes.* 2007; 1768 (2): 375-386.
22. Tenchov, B. G., L. Wang, R. Koynova, R. C. MacDonald. Modulation of a membrane lipid lamellar-nonlamellar phase transition by cationic lipids: a measure for transfection efficiency. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes.* 2008; 1778 (10): 2405-2412.
23. Koynova, R., B. Tenchov, L. Wang, R. C. MacDonald. Hydrophobic moiety of cationic lipids strongly modulates their transfection activity. *Mol Pharm.* 2009; 6: 951-958.
24. Zabner, J., A. J. Fasbender, T. Moninger, K. A. Poellinger, M. J. Welsh. Cellular and Molecular Barriers to Gene-Transfer by A Cationic Lipid. *J Biol Chem.* 1995; 270 (32): 18997-19007.
25. Legendre, J. Y., F. C. Szoka. Delivery of Plasmid Dna Into Mammalian-Cell Lines Using Ph-Sensitive Liposomes – Comparison with Cationic Liposomes. *Pharm Res.* 1992; 9 (10): 1235-1242.
26. Zhou, X. H., L. Huang. DNA Transfection Mediated by Cationic Liposomes Containing Lipopolysine – Characterization and Mechanism of Action. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes.* 1994; 1189 (2): 195-203.
27. Tarahovsky, Y. S., R. Koynova, R. C. MacDonald. DNA release from lipoplexes by anionic lipids: Correlation with lipid mesomorphism, interfacial curvature, and membrane fusion. *Biophys J.* 2004; 87 (2): 1054-1064.
28. Koynova, R., L. Wang, R. C. MacDonald. An intracellular lamellar – nonlamellar phase transition rationalizes the superior performance of some cationic lipid transfection agents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 14373-14378.
29. Siegel, D. P. The modified stalk mechanism of lamellar/inverted phase transitions and its implications for membrane fusion. *Biophys J.* 1999; 76 (1): 291-313.

Rumiana Koynova, Boris Tenchov

NANOTECHNOLOGY IN MEDICINE. NON-VIRAL GENE THERAPY VECTORS (Abstract)

Gene therapy involves the introduction of nucleic acids into cells as medicines in order to treat hereditary and acquired diseases and abnormalities. Therapeutic procedures, including gene transfection and gene silencing, require efficient delivery of genetic material to the cells. Two major carrier systems include viral and non-viral vectors. Viral vectors are more efficient, but their application is limited by their immunogenicity and oncogenicity. Synthetic cationic lipids, which form complexes (lipoplexes) with polyanionic nucleic acids, are considered promising as safer, non-viral gene carriers. However, a major obstacle to the clinical applications of lipid-mediated gene transfer

(lipofection) is its poor efficacy. Progress in this regard requires good knowledge of the mechanism of gene delivery. This article provides an overview of our research on the correlation between molecular structure and transfection activity of cationic phosphatidylcholines. These data provide the basis for a deeper understanding of the specific molecular mechanisms of lipid-mediated gene transfer for gene therapy.

Key words: cationic lipid, lipoplex, nonviral vector, nanotechnology, gene therapy

Correspondence address:

Acad. Prof. Boris Tenchov
Department of Medical Physics and Biophysics
Medical University of Sofia
1, St. Georgi Sofiiski Blvd
1431 Sofia, Bulgaria

Петя Василева

ОЧЕН ХЕРПЕС – НАРАСТВАЩ ПРОБЛЕМ. ДИАГНОСТИЧЕН И ЛЕЧЕБЕН ПОДХОД

Вирусните заболявания представляват едно от най-сериозните предизвикателства в съвременна та медицина. Тяхната роля в общата човешка патология нараства значително, както и възможностите за етиологично изясняване и специфично лечение със съвременни антивирусни медикаменти.

В офтальмологията най-голямо значение има херпетичната инфекция. Ролята на основните представители на групата херпетични вируси – херпес симплекс (HSV) и херпес зостер (VZV), е доказана при очни възпаления и системни увреждания. Рецидивиращото протичане на херпетично-то заболяване се дължи на един особен феномен – латентната инфекция в резултат на персистиране на херпетичните вируси в нервните ганглии.

Епидемиологични данни показват, че HSV е най-честият инфекциозен причинител на слепота в развитите страни, с много висока заболяемост на населението – между 5,9 и 20,7 пристъпи на 100 хиляди души годишно. Основните фактори, които определят тежестта на рецидивите, включват вирусния щам, имунния отговор на заболелия индивид, както и провежданото лечение. Клиничните прояви са разнообразни, като загубата на зрение настъпва в резултат на кумулативния ефект от многобройните рецидиви в продължение на десетилетия. Всяка атака в роговицата води до допълнителна цикатризация, васкуларизация и изтъняване на тъканта и тежки усложнения.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ

HSV е ендемичен във всяка човешка общност: от големите мегаполиси до примитивните племена. Човекът е единственият естествен резервоар на HSV и за това заболяване има сведения още от древността.

Думата „херпес“ произлиза от гръцката дума „χέρπω“, което означава пълзя и се използва в медицината повече от 25 века за описание на типичното кожно засягане, описано в трудовете на Хипократ [1]. Mackenzie през 1830 г. подробно описва появата на мехурчета по клепачите и конюнктивата и е наречена „катарохематик офтальмия“. Едва през 1885 г. Grut охарактеризира патогномоничната проява на дендритичния кератит, а 5 години по-късно Prince го нарича катарален херпес с две форми – фациален и генитален. Едва в началото на века Greuter и Loewenstein доказват заразния характер на херпетичното заболяване.

Понастоящем херпетичните вируси са сред основните причини за заболяемост в световен мащаб [2]. Според публикувани данни разпространението им включва около 13 % от населението на Европа, докато в САЩ се съобщават данни за по-голяма честота – до 22 %. Особено голяма е ролята на херпетичната инфекция сред полово предаваните заболявания, като наличие на HSV тип 2 се открива при между 25 % и 64 % от потърсили-те медицинска помощ. Пациенти под 60-годишна възраст боледуват по-често от HSV, докато VZV е типичен при болни над 60 години. Проучвания в очни клиники са показвали заболяемост от херпетичен кератит от 20 до 50 % от всички очни възпалителни заболявания, а у нас има данни за честота от 29,3 %. В проучване на слепотата в Югозападна България от 1996 г. е установено, че 3 % от роговична слепота се дължи на прекарано херпетично заболяване, което е и водеща причина за перфоративна кератопластика [3]. В проучване върху перфоративната кератопластика в Плевенски регион е установено, че за период от 10 години херпетичният кератит е бил индикация при 7 % от всички извършени кератопластики. Цитомегаловирусът се наблюдава при млади, по-често имунокомпрометирани пациенти. Вирусът на Епщайн-Бар се диагностицира в редки случаи при пациенти с имунна недостатъчност.

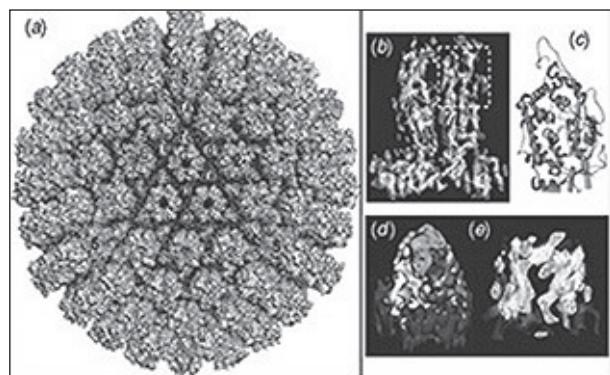
Голям процент от хората в зряла възраст са инфицирани с HSV типове 1 и 2 [4]. HSV тип 1 е основна причина за херпес инфекции на кожата и лигавиците в назолабиалната област, а HSV тип 2 – обикновено асоцииран със засягане на гениталиите и окологениталната област. Инфекцията най-често се предава в детска възраст при близък контакт със заболели, като увредената кожа или лигавица улесняват проникването на вируса. Секретите от устната кухина и гениталните секрети от преносителя са източници на инфекция, дори когато у преносителя липсват типичните ранички при преносителя. Очните херпесни инфекции могат

да засегнат хора в различна възраст – новородени, деца и възрастни, с некомпрометиран или компрометиран имунен статус. Голям процент от населението е инфицирано с HSV още от детската възраст. Най-често първичната херпетична инфекция протича субклинично. Някои изследвания показват, че голям брой хора са инфицирани много по-късно. Възрастовите промени в имунния отговор могат да предразположат към стромален кератит. Нивото на серопозитивността силно надхвърля клинично проявената инфекция. При имунокомпетентни пациенти специфичните антитела (имунаобулини G, M и A) показват по-високи титри по време на реактивация [5, 6] на херпетичното заболяване, отколкото при първичната инфекция [7].

КЛАСИФИКАЦИЯ

Проучени са повече от 80 различни типа херпес вируси, като осемте патогенни за човека са класифицирани според тяхната геномна морфология, гостоприемници и клетъчен тропизъм (табл. 1). Те са сред най-старите вируси, съществували съвместно с гостоприемника си в продължение на милиони години.

Патогенните човешки херпес вируси са с големина 180 – 200 nm. Те имат сферичен вирион със следната морфология (фиг. 1).



Фиг. 1

1. Нуклеокапсид, който съдържа ядро с линейна двойноверижна ДНК и капсидна обвивка, изградена от 4 структурни протеина.

2. Вътрешна обвивка, съставена от около 20 протеина, някои от които са необходими за ранните стадии на инфекцията.

3. Външна обвивка, изградена от двойнолипидна мембрана, включваща 11 гликопротеина, 4 от които имат важно значение при проникването в клетката гостоприемник.

Таблица 1

Название	Синоним	Съкращение	Геном, размер (Kbp)	Под-семейство	Място на латентност
Човешки херпес вирус 1	Херпес симплекс вирус 1	HSV-1	152	α	Сензорните невронални ганглии
Човешки херпес вирус 2	Херпес симплекс вирус 2	HSV-2	135	α	Сензорните невронални ганглии
Човешки херпес вирус 3	Варицела зостер вирус	VZV	125	α	Ганглиите в задните рога на гръбначния мозък, тригеминалният ганглий и ганглиите на автономната нервна система
Човешки херпес вирус 4	Епщайн–Бар вирус	EBV	172	γ1	Memory B-лимфоцити
Човешки херпес вирус 5	Цитомегаловирус	CMV	235	β	CD34 + хемо.poетични стволови клетки
Човешки херпес вирус 6А	Човешки херпес вирус 6 – тип А	HHV-6A	170	β	CD34 + хемо.poетични стволови клетки, моноцити?
Човешки херпес вирус 6B	Човешки херпес вирус 6 – тип Б	HHV-6B	168	β	CD34 + хемо.poетични стволови клетки, моноцити?
Човешки херпес вирус 7		HHV-7	145	β	CD4 + T-лимфоцити?
Човешки херпес вирус 8	Саркома на Капоши	HHV-8	210	γ2	B-лимфоцити

ПАТОГЕНЕЗА. РИСКОВИ ФАКТОРИ

Херпес вирусите се различават много по тяхната способност да инфектират различни видове клетки, включително епителни и нервни клетки, фибробласти и лимфоцити. След първичната инфекция всички херпес вируси остават в латентно състояние в гостоприемника като екстрахромозомна или интегрирана ДНК или като бавно размножаващи се форми. Типично за заболяването е рецидивиращият характер на инфекцията. Реактивацията, водеща до възобновяване на заболяването или до агресивна инфекция, може да бъде в резултат от въздействие на различни стимули, т. нар. рискови фактори (главно стрес) или от потискане на имунната система. Херпес вирусите предизвикват заболяване при хората чрез директно увреждане на тъканите, имуномедирана цитолиза или неопластична трансформация.

След навлизане в тялото, херпес симплекс вирусът се разполага в нервните ганглии. Най-важната патофизиологична характеристика на HSV е способността му да „пътува“ с ендоневронния плазмен поток и по този начин да достигне и да получи достъп до периферните сензорни нервни окончания. Там вирусът се „скрива“ в ядрото на ганглийната клетка като „оголена“ ДНК, прикачена за ДНК на клетката гостоприемник, в статус на латентност. При определени сигнали [8] (под въздействие на различни рискови фактори), вирусната ДНК започва процес на репликация и изграждане на цялостни вируси, които се „транспортират“ отново до мястото на първичната инфекция.

Веднъж попаднали в организма, херпес вирусите не могат да бъдат унищожени и наличието на латентна инфекция е пожизнено.

Очната херпесна инфекция има склонност към рецидиви, при които настъпват и трофични увреждания. Възможно е развитие и на вторична инфекция. Стресът, който е основна причина за рецидиви, се дължи на различни фактори, като често дори самият пациент не може да прецени наличието и ролята им: фебрилитет, емоционален шок, изтощителни ситуации (включително продължително безсъние), дълги и чести самолетни полети, слънчево изгаряне. Опасност от реактивация има и при очната хирургия (катаракта и кератопластика), при употреба на топикални кортикоステроиди, както и на простагландинови капки (при глаукома). За ендогенната реактивация важна роля имат и травми с нарушение на повърхностния епител. Всички тези фактори играят важна роля в контрола на херпесната латентност и могат да доведат до появата на рецидиви.

Биохимичният механизъм при преодоляването на латентността все още не е напълно изяснен, като се приема, че сигналите от стреса постъпват чрез сензорните нерви и по хуморален път.Периодът от „стреса“ до настъпването на забо-

ляване е с продължителност 2 – 3 дни. За сега няма научно обосновано обяснение за относителната устойчивост на някои хора към очния херпес, като се търси ролята на генетичния фактор. Други рискови фактори за развитие на херпетична инфекция са напредналата възраст [9] (над 60 години) при заболявания с VZV [10], (което се дължи на спад в клетъчно молекуларния имунитет), имуносупресивна терапия [11], СПИН [12], вродени нарушения на имунитета, тропически климат. Рискът от HSV заразяване при пациенти без анамнеза за херпес е свързан с трансплантирана на органи и обща имуносупресия [13]. От голямо клинично значение е да се установи, доколко при пациенти без видима инфекция (напълно асимптоматични) се отделя вирусът (наличие на ДНК фрагменти в слъзния филм) и доколко това е специфично при активна инфекция. Наличните данни за честотата на такива фрагменти в слъзите водят до обсъждане на клиничната значимост на този феномен [14].

Приема се, че вероятно 95 % от популациите в света са заразени с поне един херпес вирус в живота си, но повечето хора никога няма да имат проблеми с това. В патогенезата на тази устойчивост се обсъжда ролята на „интерферон-гама“ за потискане на рецидивността на имунната система при херпетичната инфекция за запазване на вируса в покой. От друга страна, отделянето на друг протеин – интерлевкин, при системно инфекциозно заболяване може да блокира функцията на интерферон-гама и да се активира репликацията на херпетичния вирус [15].

ДИАГНОЗА. КЛИНИКА

Херпес вирусите са честа причина за очна патология – блефарит, конюнктивит, кератит, склерит,uveит, очен неврит [16, 17]. Очните херпетични инфекции са рецидивиращи заболявания, с разнообразна клинична картина. Те засягат всички очни тъкани и настъпилите увреждания често водят до тежки усложнения и слепота [18]. Очният херпес е основно клинична диагноза, с някои патогномонични признаки. Подробната анамнеза е от съществено значение: данни за прекаран „обрив“ на устните (лабиален херпес), за боледуване от варицела (лещенка) или контакт със заболели деца [19] (фиг. 2).

Макар че типична проява на VZV е появя на обрив по кожата и по лигавиците, в офтalamологичната практика голям брой пациенти с очно херпетично заболяване не съобщават за предишни кожни прояви. Важен патогномоничен признак е т. нар. дендрит в роговицата и намалената роговична чувствителност, както и повишеното вътречно налягане.

Разпознаването дали дадено заболяване се дължи на HSV или VZV (най-често срешаните



Фиг. 2. Локален и клепачен херпес

прчинители) е от изключителна важност, тъй като те изискват различен терапевтичен подход (табл. 2). Очните херпетични увреждания имат основни прилики, но и съществени разлики. При диференциалната диагноза е важно да се знае, че HSV 1 и 2 тип предизвикват лицеви, очни и генитални лезии, докато VZV може да доведе до заболяване в различни дерматоми и органи. Съответно: латентността при HSV е в сензорните ганглии на лицето и гениталиите, а на VZV – в дорзалните и сензорни ганглии на цялото тяло. Херпес симплекс протича с пристъпи при локално активиране, докато херпес зостер се характеризира с хроничен ход с обостряния, наличие на виремия и пристъпи, най-често при суперинфекција. При HSV заразяването най-често е в детската възраст, с пожизнена латентност на вируса. При VZV все

повече се приема значението на суперинфекцијата, което има важно клинично значение (да се избяга контакт на възрастни с деца, болни от варицела).

Херпетичният кератит и кератоувейт е основно клинична диагноза, с патогномонични признания – трудно би било да се пропусне наличието на дендрит в роговицата. При подробния очен преглед се откриват и други типични клинични находки, като важен признак е намалената роговична чувствителност. Въпреки това херпетично-то заболяване е една от най-често пропусканите диагнози в офтамологията. Затова херпетичната инфекция трябва задължително да бъде включена в диференциално диагностичното обсъждане на очни заболявания.

Херпетичната инфекция може да бъде потвърдена чрез различни лабораторни методи: вирусна култура, PCR изследване за търсене на HSV ДНК в кръвта или в тъканни проби от преднокамерната течност и стъкловидното тяло, и други. При цитологично изследване се наблюдават мехурчести епителни клетки, мултинуклеарни гигантски клетки, както и еозинофилни вътреядрени включения. С имунофлуоресценция може да се открие вирусен антиген в роговичните епителни клетки.

Очните херпетични инфекции протичат в 2 стадия: вирусен очен херпес, който се дължи на репликация на херпетичния вирус, и метахерпес, при който водещи са настъпилите трофични и структурни увреждания в тъканите след прекарано и неизлекувано роговично заболяване.

Херпесното заболяване протича по различни сценарии. Сред най-честите прояви на херпетичната очна инфекция са:

HSV клепачен дерматит (фиг. 3) – представлява първична HSV инфекция с едностррана проява, появя на везикули или папули, пустули, крусти, на еритемна основа, често с наличие на фоликуларна реакция. Установява се и преаурикуларна adenопатия, често придружени с неспецифично възпаление на горните дихателни пътища. Нали-

Таблица 2
Разлики HSV/VZV

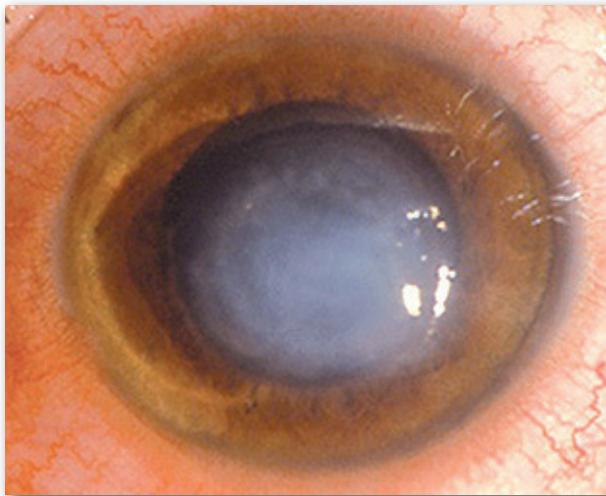
Аспекти	HSV	VZV
Репликация	По-бърза	Бавна
Виремия	Маловажна	Важна
Място на инфекцията	Определящо за рецидиви	Неопределен за мястото на зостер
Контрол на латентността	Неизвестен	Вероятно имунологичен
Таргетни роговични клетки	Епителни, ендотелни	Кератоцити, ендотелни
Първичен „сигнал“	Стрес	Спад в анти-VZV имунитета



Фиг. 3. Тежък клепачен дерматит при първична HSV инфекция

чие на фоликули и псевдомембрани е почти винаги налице при острата фаза – картина на едностраничен блефароконюктивит.

Дървориден кератит (дендрит) (фиг. 4), географски кератит (фиг. 5). Роговичният кератит най-често е едностраничен и започва като точковиден епителиален кератит. В роговицата се наблюдават типични дърворидни разклонения със сферични окончания накрая. При напредване на процеса те могат да преминат в амебовидна или географска форма, като локализацията им най-често е



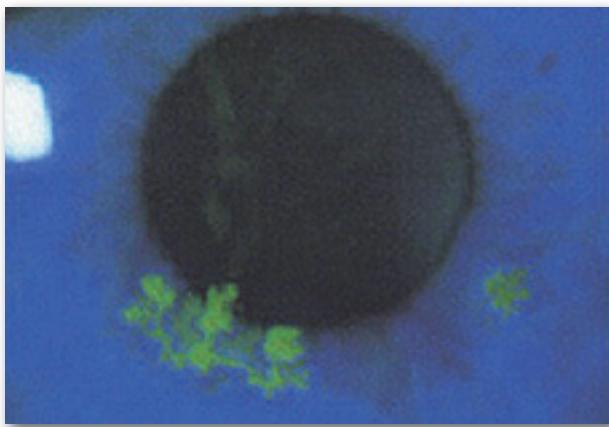
Фиг. 6. Дисковиден кератит

централна. В областта на дендрита липсва епител и той се багри с флуоресцеин, а оточните ръбове съдържат активно размножаващи се вируси.

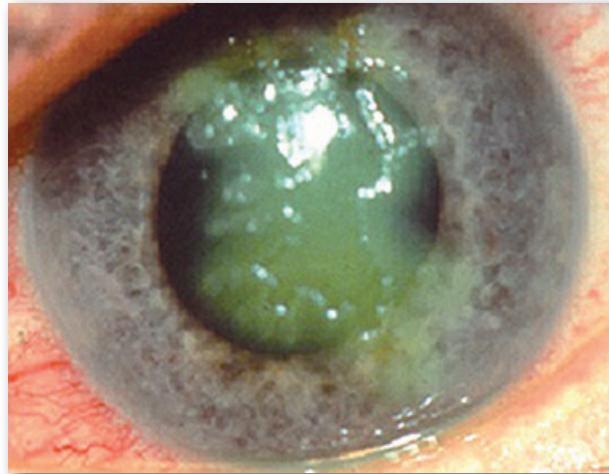
HSV Дисковиден кератит (фиг. 6) – представлява клетъчномедиран имунен отговор с липса на некроза. Типичен е централният стромален оток с развитие на лека стромална инфильтрация и гънки на десцеметовата мембра, без неоваскуларизация. Може да бъде придружен с преденuveит, преципитати по ендотела и повишено вътречно налягане.

Херпетичен стромален кератит (фиг. 7) – представлява най-голяма опасност за зрението. Установена е връзка между броя на обострянията на херпетичните дендрити и риска от появата на стромален кератит. Дължи се на клетъчно медиран имунен отговор и персистираща стромална вирусна инфекция, важен фактор както за възникване, така и за прогресия на стромалния кератит. В патогенезата е включен и клетъчномедиран имунен отговор [20].

HSV иридоциклит, кератоувеит, панувеит (фиг. 8, 9) – представлява интерmitиращ неграну-



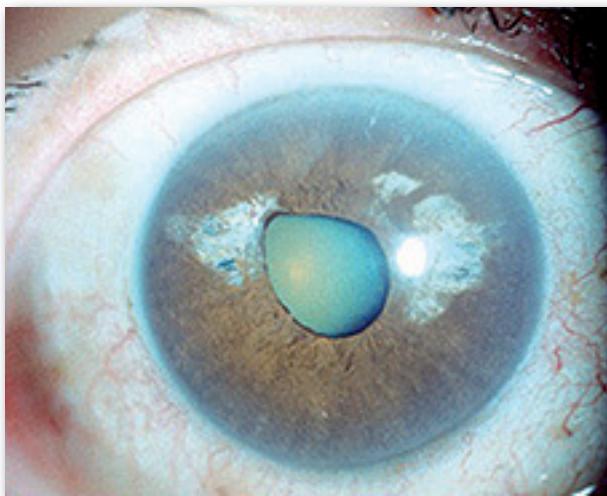
Фиг. 4. Типичен дървориден кератит (дендрит)



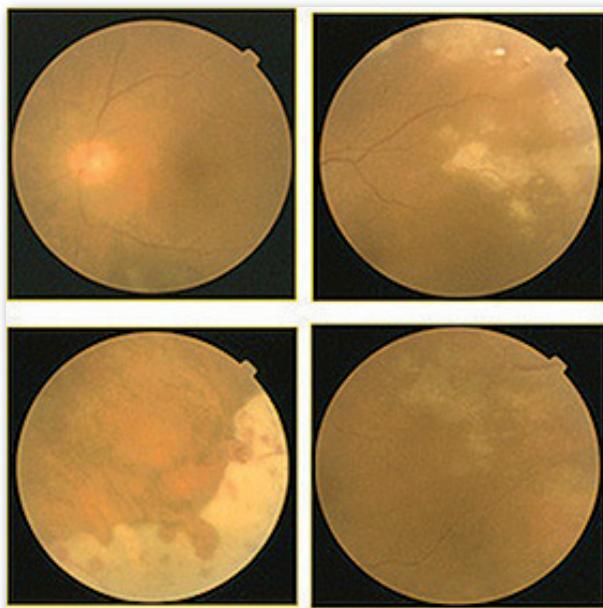
Фиг. 5. Географски кератит



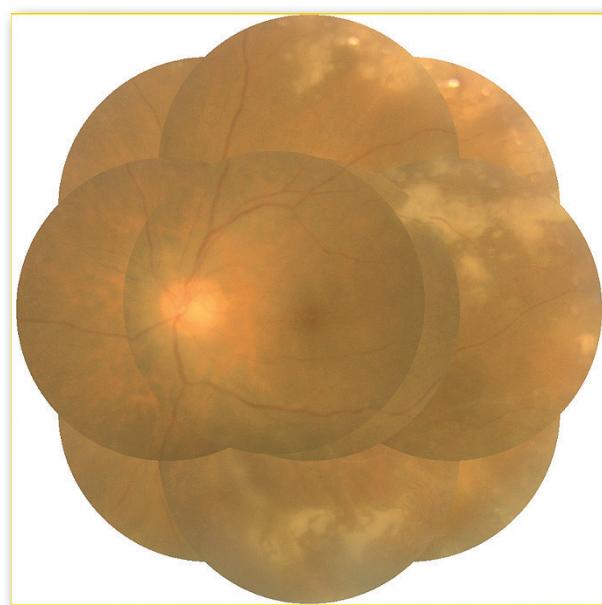
Фиг. 7. Стромален кератит



Фиг. 8. Иридоциклит с исхемични зони



Фиг. 9. Панuveйт



Фиг. 10. Остра ретинална некроза

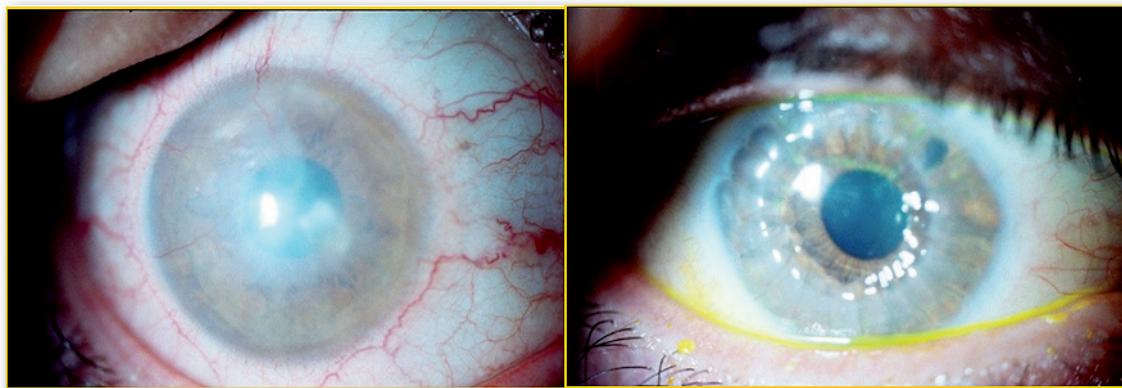
ломатозен възпалителен процес в увеята с наличие както на инфекция, така и на имунен процес. Типична е петнистата атрофия на ирисовия пигмент поради развитие на облитериращ васкулит. Може да бъде придружен от кератит и ендотелиит, както и витрит, понякога със значителна ексудация в стъкловидното тяло.

Секторен кератит и склерокератит – при него се засягат горните роговични квадранти, с включване освен на епитела и на задните роговични слоеве.

Винаги се придружава от преден негрануломатозенuveйт и се наблюдава по-често едностранно. Типично усложнение е вторичната глаукома и развитието на периферна цикатризация в стромата.

Невротрофичен стромален кератит с разязвяване – обикновено е стерилен, може да доведе до перфорация на роговицата.

Остра ретинална некроза (фиг. 10) – развива се при тежка херпетична инфекция, при отслабване на имунията система (стрес, боледуване, опе-



Фиг. 11. Трансплантация на роговица при централна мътнина

рации и др.) и неправилно лечение (приложение на кортикоステроиди, особено парабулбарно). Заболяването се диагностицира трудно, най-често в напреднал стадии и застрашава зрението, особено при двустранна проява (по-често при VZV).

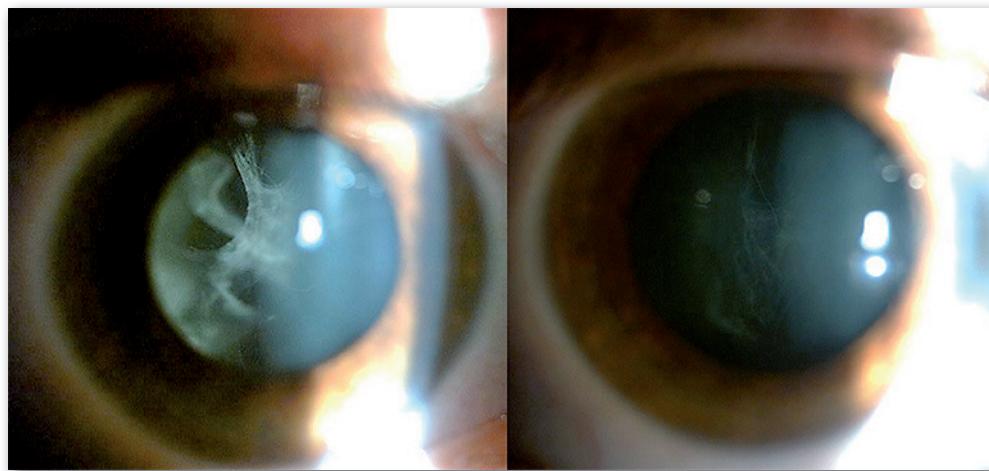
В проучена от нас ретроспективно група от 160 пациенти с очен херпес, заболяването е наблюдавано по-често при жени (65 %), във всички възрастови групи със средна възраст 57 години (6 – 82). Пациентите са диагностицирани и проследени за период от 2 години. Типичните клинични очни и извъночни находки, насочващи към херпетична инфекция, са наличие на кератит, често свързан с иридоциклит, с повишено ВОН и наличие на атрофични зони в ириса (в резултат на оклузилен васкулит). С дендрит и епителен кератит са били 12 пациенти (8 %), стромален кератит – 65 пациенти (41 %), дисциформен кератит – 19 (12 %) и кератоувеит – 60 пациенти (38 %). С тежък панувеит са лекувани 12 пациенти (8 %). При голям процент от болните диагнозата не е разпозната, особено при групата на кератоувеита (40 %) и задния увеит (66 %). При 70 % от болните е провеждано продължително лечение със стероиди.

Рецидивиращо протичане е установено при 56 пациенти (35 %) със симптоми на: дискомфорт, фотофобия, сълезене, внезапна загуба на зрение, болка. Наблюдавани са следните клинични при знаци по време на рецидива: наличие на преципитати, епителна ерозия с оток, дендрит, повищено ВОН.

Най-честите усложнения при проучените болни са развитие на персистиращи епителни дефекти и роговична язва, достигала до перфорация на роговицата при 13 пациенти (8 %), както и развитие на ретинална некроза, при която бе постигнато благоприятно повлияване само при започване на антивирусно лечение в ранен стадии.

Системното и продължително антивирусно лечение показва благоприятни резултати при наблюдаваните от нас болни с очен херпес и редуциране на честотата на рецидивите, с активното лечение, включително с хирургически методи (трансплантация на амнион и кератопластика), бяха предотвратени тежки очни увреждания и слепота (фиг. 11).

При нашата клинична разработка наблюдавахме и описахме нова болестна единица при херпетичния увеит – развитие на хроничен панувеит,



Фиг. 12. Хроничен панувеит: пристъп с тежък витрит (ляво), значително подобреие след антивирусно лечение – 2 месеца, зрение 0.8 (дясно)

протичащ с периоди на изостряне и възпаление едновременно в преден и заден очен сегмент, както и с тежък витрийт – патогномоничен признак: научен принос с важно значение в практиката. След лечение с противовирусни средства наблюдавахме отлични функционални резултати, независимо от напредналото увреждане и ниското зрение при диагностицирането (фиг. 12).

Първичната HSV инфекция може да бъде субклинична. Най-честите признания на изявена инфекция са везикуларен блефарит (фиг. 13), фоликуларен конюнктивит, точковиден епителциален кератит.

Впоследствие HSV остава в латентно състояние в тригеминалния ганглий, след което може да се развият ендогенни невронни вирусни рецидиви. Все още няма консенсус относно местата на латентност и персистиране HSV в роговицата: спорно е дали HSV се „крие“ в кератоцитите или в ендотелните клетки на роговицата. Всеки стрес и спад на имунитета може да доведе до реактивация на латентния вирус в тригеминалния ганглий. Най-често първите наблюдавани клинични прояви на очния херпес са всъщност първите ендогенни рецидиви. Очният херпес зостер е често срещано заболяване, което се диагностицира късно и застрашава не само зрението. Реактивирането на латентната инфекция с VZV може да доведе до различни усложнения, като водещи са неврологичните – пост-

херпетична невралгия, парези на мозъчни и двигателни нерви, енцефалит, инсулт, увреждане на слуха. VZV може да засегне и вътрешните органи и да предизвика миокардит, перикардит, хепатит, както и ставите – тежък артрит. Кожните промени са най-известни и са в зависимост от тежестта на обрива, като водят до обширни участъци на атрофия, депигментация и при вторична инфекция – до цикатрициални промени.

През последните години се установява значително нарастващо на честотата на VZV по неизвестни причини, както и подмладяване на заболелите: над 50 % от болните са под 40-годишна възраст. Заболяването представлява сериозна опасност и причинява страдания на милиони пациенти в света, поради което е обявено за „болест на годината – 2018“. От друга страна, разполагаме с ефективни методи на лечение, които са успешни особено при приложение в първите 72 часа от началото на заболяването.

Очният херпес може да бъде труден за диагностициране поради многобройните и разнообразни клинични прояви: херпетичен кератит, кератоувеит, преденuveит, синдром на Posner-Schlossman, ретинит, остра ретинална некроза, очен неврит [21].

ЛЕЧЕНИЕ

Диференцирането на вида и стадия на заболяването от очния херпес е с определящо значение за терапевтичния подход. Херпес симплекс инфекцията се лекува с локални и системни противовирусни средства, а след насищане – и със стероидни препарати. При херпес зостер инфекция са необходими значително по-високи дози системни противовирусни средства, докато локалното лечение не дава резултати. Приложението на стероиди води до „псевдоизлекуване“ и развитие на стероидна зависимост.

За съжаление, по настоящем херпетичното заболяване не само е една от най-често пропусканите диагнози, но и заболяване с най-неправилно лечение в офтальмологията. Основните задачи при лечението са: да се постигне по-кратко боледуване, облекчаване на болките и предотвратяване на очни и системни усложнения, особено на тежката постзостер невралгия.

Съществуват противоречия относно оптималното лечение на очните херпесни инфекции. Задължително се провежда терапия с антивирусни медикаменти за локално и системно приложение, след индивидуална преценка. У нас разполагаме с ефективни препарати за перорално и парентерално приложение: Aciclovir (Zovirax), Valaciclovir (Valtrex), Ganciclovir (Symeved) и Valganciclovir (Valcite). За локално очно приложение е ефективен при HSV кератит унгвент Aciclovir (Zovirax) [22]. При инфекция с VZV локалното лечение с антиви-



Фиг. 13. Везикуларен блефарит

руси средства е без ефект и е необходимо системното им приложение. Дозата и продължителността на антивирусното лечение е в зависимост от вида и стадия на очния херпес. При чести херпетични рецидиви се прилага и продължителна профилактика за тяхното предотвратяване (от няколко месеца, до няколко години).

Според класификацията на херпес вирусите, съществуват две основни подгрупи с различни принципи на лечение.

I. Вирусен очен херпес – репликация на HSV

1. Блефарит, най-често интермаргинален
 2. Конюнктивит
 3. Епителен кератит (точковиден, дендритен, географски)
 4. Интерстициален и язвен кератит
 5. Дисциформен кератит и ендотелит
 6. Трабекулит с хипертензия и глаукома
 7. Кератоирийт, ирит, увеит
 8. Склерит
- При тази група антивирусното лечение има основна роля.

II. Метахерпес – неизлекувани увреждания след вирусно роговично заболяване

1. Повърхностни епителни и дълбоки (стромални) метахерпесни язви
2. Трофични нарушения
3. Булозна кератопатия
4. Глаукома

Антивирусното лечение е най-често противопоказано (увеличава проблемите при зарастването).

Основно – терапия за възстановяване на очната повърхност.

Хирургическа реконструкция

В групата на вирусния дълбок кератит е необходимо да се постигне подтискане на възпалението с добър баланс между противовирусните медикаменти и стериоидите, с колкото е възможна най-ниска дозировка на стериоидите при стриктно проследяване.

Настоящата терапевтична стратегия при очен херпес включва:

1. Етиологично лечение с антивирусните средства.

2. След насищане – патогенетично лечение със стероидни и нестероидни противовъзпалителни средства, като се има предвид, че те забавят епителизацията.

3. Антиглаукомни лекарства – топикално бетаблокери, топикално и перорално карбоанхидразни инхибитори (без простагландинови аналоги).

4. При лечение на усложненията – терапевтични контактни лещи, както и различни методи за възстановяване на роговичната повърхност и структура, включително хирургична реконструкция.

При очна херпесна инфекция няма ограничение за извършване на различни необходими операции на организма, дори при възпалени очи.

При предстояща очна операция на болни с латентна херпесна инфекция се предлагат три нива за системна профилактика и лечение с антивирусни средства:

1. при хирургия на спокойно око – прилагане на профилактични дози;

2. при наличие на клинични симптоми – системно приложение на лечебни дози антивирусни средства;

3. при очни операции по спешност при активно очно херпетично заболяване, както и при роговична перфорация (при неизвестно заболяване) – максимална лечебна доза.

Важен проблем при лечението на очния херпес е неправилното използване на кортикоステроиди на капки и особено парабулбарни инжекции, които са противопоказани и може да се прилагат само след насищане на организма със системни антивирусни препарати за 4 – 5 дни. Лечение с капки, съдържащи стериоиди при всеки конюнктивит от неизвестен произход, е много опасно за провокиране на рецидив. При остро покачване на ВОН при неясно възпаление на роговицата или ириса херпетичната етиология е на първо място в диференциалната диагноза.

Много важно е да се образоват пациентите и лекарите и да се подобри сътрудничеството на пациентите (толкова важно, колкото другите терапевтични мерки!). Изучаването на епидемиологията

Таблица 3

	Група	Лечение
I	A – вирусен повърхностен (епителен)	Антивирусни медикаменти
	B – вирусен дълбок	Антивирусни агенти и стериоиди
II	C – метахерпес повърхностен (епителен)	Консервативна терапия за възстановяване на очната повърхност (изк. сълзи, ТКЛ)
	D – метахерпес дълбок	Хирургична реконструкция (трансплантация на амнион, кератопластика, тарзография)

на херпетичната инфекция, и особено на суперинфекцията при VZV, е от съществено клинично значение.

Трябва да се познават основните разлики между HSV и VZV и да се преценява рисът за настъпване на рецидиви: стрес и намален имунитет. Общото между двете заболявания е феноменът на латентната инфекция, както и повишеното вътречно налягане (ВОН).

Често задавани въпроси от пациенти с херпес са: „Какво да се направи срещу честите рецидиви?“, „Трябва ли да променя живота си?“, „Как да засиля имунитета си срещу херпес?“, „Какво още може да се направи?“.

Все още липсва конкретен отговор. За сега херпетичният вирус не може да бъде унищожен. Единствената възможност е да се влияе върху имунитета, и да се ограничава опасността от суперинфекция при VZV, както и промяна на начина на живот с избягване на стресови ситуации при HSV. При рецидив целта на лечението е потискане на репликацията на вируса с навременно и с оптимална продължителност приложение на противовирусни средства.

Поради повишеното разпространение на инфекцията, включително и очна, както и поради променена възрастова структура на населението с изразено застаряване, напоследък усилено се разработват различни ваксини (все още без практическо приложение у нас). През 2011 г. в САЩ е одобрена VZV вакцинация с жива ваксина, която се

предлага в ранна детска възраст и след 60 години. Обсъжда се потенциалният рисък от приложение на жива ваксина при лица сувреден имунитет, като се създават нови ваксини за този контингент. Важна роля играе и намаляващият имунитет на населението поради широката употреба на медикаменти, замърсяване на въздуха и нездравословен начин на живот. Насочено анамнестично проучване в търсене на характерните симптоми и признаци на херпетичното заболяване дава възможност за диагностициране и лечение на херпесната инфекция в най-ранен стадий преди настъпване на структурни и функционални увреждания. Редица автори, дори препоръчват емпирично прилагане на антивирусни медикаменти при съмнение за активна вирусна инфекция: „diagnosis ex juvantibus“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поради голямата честота и нарасналия интерес към херпетичната инфекция, напоследък се наструват нови експериментални и теоретични знания, но за сега без възможности за клинично приложение. Все още повечето данни за очния херпес и неговото лечение са основани на клиничния опит, а не на научни доказателства от рандомизирани популационни изследвания. От провеждани понастоящем задълбочени научни проучвания върху херпесните заболявания се очакват резултати с голямо значение за човечеството.

ЛИТЕРАТУРА

- Thygeson <. Historical observation on herpetic keratitis. 1976 Surv Ophthalmol 21: 82-90.
- Fatahzadeh, M. et al. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management Journal of the American Academy of Dermatology, 2007, Volume 57, Issue 5, Pages 737-763.
- Vassileva, P., S. Gieser, S. Vitale, T. Cholakova, J. Katz, W. Shiel. Blindness and visual impairment in Western Bulgaria. Ophthalmic Epidemiology 3 (3): 143-149, July 2009.
- Mannis, M. Does everyone have herpes? Cornea, 1999, 18 (20): 126.
- Forghani, B. Laboratory diagnosis of VZV infection. Varicella Zoster Virus: Virology and Clinical Management. New York. Cambridge University Press, 2000, p. 351-382.
- Forghani, B. VZV antibodies. Methods of Enzymatic Analysis. Verlag Chemie, 1986, p. 267-284.
- Manolette, R. Roque et al. Herpes Zoster. eMedicine, 2010.
- Biswas, P. S., B. T. Rouse. Early events in HSV keratitis – setting the stage for a blinding disease. Microbes&Infection 7 (4): 799-810.
- Oxman, M. N., M. J. Levin, G. R. Johnson et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271-84.
- Cohen, E. J. et al. Persistent dilemmas in zoster eye disease. Br. Ophthalmol 2016; 100: 56-61.
- Wilson, A., M. Sharp, C. M. Koropchak et al. Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster, and T lymphocyte immunity to varicella-zoster viral antigens after bone marrow transplantation. J Infect Dis 1992; 165: 119-26.
- Buchbinder, S. P., M. H. Katz, N. A. Hessol et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1992; 166: 1153-6.
- Cleator, G. M., P. E. Klapper et al. Corneal donor infection by herpes simplex virus: herpes simplex DNA in donor corneas. Cornea, 13 (4): 294-304.
- Deai, T., M. Fukuda et all, Cornea, 2004.
- Li, H., J. Zhang et al. Herpes simplex virus 1 infection induces the expression of proinflammatory cytokines, interferons and TLR7 in human corneal epithelial cells. Immunology 117 (2): 167-76.
- Turner, J. et all. Exp. Gerontol. 2003.
- Chaudhary, M. Clinical and epidemiological profile of herpetic eye disease in a tertiary eye care center. Journal of Institute of Medicine, Aug.-Dec. 2016, 38: 2-3.
- Herpetic Eye Disease Study Group. Predictors of recurrent herpes simplex virus keratitis. Cornea. Mar 2001; 20 (2): 123-8.
- Thomas, S. L., J. G. Wheeler, A. J. Hall. Contact with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet 2002, 360: 678-682.

20. Dawson, C., B. Togni. Herpes simplex eye infections: clinical manifestations, pathogenesis and management. *Surv Ophthalmol* 21:121-135
21. Gaynor, B. D., T. P. Margolis. Cunningham ET, Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2000; 40 (2): 85-109.
22. Carter, S. B. et al. Development of HSV infectious epithelial keratitis during oral acyclovir therapy and response to topical antivirals. *Cornea*, 2019 vol. 35, issue 5, p. 692-695.

Petja Vassileva

HERPETIC EYE DISEASE – INCREASING PROBLEM IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

(Abstract)

Human herpes infections are major cause of morbidity worldwide and HSV and VZV are frequent cause of ocular pathology. Ocular herpetic involvement is a recurrent disease and its complications may lead to blindness. Recently the incidence of varicella zoster (VZV) is increasing for unknown reasons. Published data demonstrate also that more than 50% of patients with ocular and systemic manifestation of VZV are younger than 60 years and immunocompetent.

In recent series of 159 patients we demonstrate typical signs and symptoms of herpetic eye disease, and emphasise on pathognomonic characteristics of this infection. Detailed history for previous herpetic attacks was gathered. Additionally, comprehensive eye exam, imaging tests are conducted. Specialized serologic and immune methods were applied. The therapeutic approach depended on the clinical form and stage of the disease, and included new generation anti-viral drugs, and resurfacing and surgical interventions: amniotic membrane transplantation (AMT) and penetrating keratoplasty (PK).

Our etiological search demonstrated that VCZV was the cause of the infection in 64 patients (40%). Mean age of these patients was 57 years (6-82). We observed a great variety of clinical manifestations – conjunctivitis, keratitis, scleritis, uveitis, neuroretinitis. Referral cases represented over 70% of patients

with VZV. Misdiagnosis and delayed appropriate treatment with antiviral drugs were common observation. Wide use of corticosteroids elsewhere had worsened the course and prognosis of VZV infection in our patients. Most cases were in advance stage of corneal and intraocular inflammation and visual impairment and severe structural damage.

The phenomenon of latency and life-long coexistence in individuals with VZV infection has led to high morbidity and variety in the severity of the process, depending on accompanying diseases, lifestyle, environmental influences, etc. Differentiating HSV/VZV is very important for appropriate treatment. Anti-viral therapy is very challenging and there is limited evidence-based data on recommended management strategies. Early start – at latest 72 hours of first symptoms is of key importance. There are recently efficient AVD, but often herpetic infection was unrecognised in our pool of patients, and treatment – delayed. Prolonged treatment – months to years, is recommended for prevention of recurrences of this potentially blinding disease with severe systemic involvement. Herpetic virus is disastrous disease, causing suffering to millions of people and also important economic burden.

Key words: varicella zoster, latency, epidemiology, clinical picture, management

Correspondence address:

Akad. Petja Vassileva
Specialized Eye Hospital “Acad. Pashev”
1000 Sofia, Bulgaria

**Григор Горчев, Десислава Кипрова,
Славчо Томов, Александър Любенов**

COLD LOOP МИОМЕКТОМИЯТА – ВЪЗМОЖНА И БЕЗОПАСНА ХИСТЕРОСКОПСКА ТЕХНИКА ЗА ЕДНОЕТАПНО ОТСТРАНЯВАНЕ НА G1 И G2 СУБМУКОЗНИ МИОМНИ ВЪЗЛИ

ВЪВДЕДЕНИЕ

Миомните възли (MB) са едни от най-честите доброкачествени тумори на женската полова система, като се откриват при 20 – 40 % от жените в репродуктивна възраст и при 70 – 80 % от тези на възраст над 50 години [1 – 4]. Те дават началото си от миометриума и в зависимост от растежа си могат да бъдат в различна степен субсерозни и субмукозни или изцяло интрамурални.

Локализацията им е важен фактор за определяне на честотата и тежестта на изразената симптоматика. Субмукозните миомни възли (CMB) съставляват 5,5 до 16,6 % от всички миомни възли [5] и може би най-често се асоциират с абнормно маточно кървене – 60 – 84 % [6 – 21], но също така с дисменорея [12], неспецифична тазова болка [22], репродуктивни неудачи [23 – 25], както и хроничен ендометрит [1, 2, 26 – 29]. Те представляват една от най-честите индикации за вътрешматочна хирургия и своеобразна „ахилесова пета“ в оперативната хистероскопия поради голямото разнообразие от локализация, размери, видове и вторични промени, които търсят. В нашата практика разделяме CMB съгласно използваната в целия свят класификация на European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE), 1993 г., съответно на G0, G1 и G2 [10]. Тя е лесна за възприемане от гинеколозите и е наложена в хистероскопската хирургия заради своята простота. Основава се на степента на проникване на възела в миометриума. Според тази класификация миомен възел G0 е изцяло в маточната кухина и е свързан към маточната стена посредством тънко краче (педикул), възел G1 има по-голяма вътрешматочна компонента (> 50 %), а G2 – по-голяма миометриална част (> 50 %).

Днес хистероскопската резекция (XP) е най-често извършваната минимално инвазивна процедура за отстраняване на CMB, позволяваща да се „види“ и „разреши“ проблемът, довел до патологична изява. Поради своята безопасност и ефикасност тя се превърна в златен стандарт в гинекологичната практика. Най-удобни за XP са CMB

G0, като посредством техниката е възможно цялостното им едноетапно и безопасно премахване, което не зависи в такава степен от размерите им. Но с увеличаване на грейдинга на възела – G1, G2, ефективността на процедурата намалява, свързана е с повече усложнения и нарастваща нужда от двуетапност на хистероскопията, с цел осигуряване на времеви период за изтласкване на интрамурална част на миомния възел към маточната кухина и отстраняването ѝ на по-късен етап. Докато при CMB G0 днес съществуват редица възможности за цялостното им отстраняване в едноетапна процедура (XP, хистероскопска морселация, прерязване на крачето на възела и оставянето му в кухината, лазерна вапоризация и др.), не така стоят нещата при възли с интрамурална компонента (G1 и G2). XP е приета за стандарт в хистероскопското лечение на последните, но грейдингът и размерът на CMB се явяват лимитиращ фактор за успешна едноетапна резекция поради нарастващия риск от интраоперативни усложнения, най-често перфорация на матката, кървене, синдром на водно претоварване (интравазация).

Това, което се изисква от една добра хистероскопска техника, е безопасност (липса на усложнения), ефикасност (да се разреши проблемът на пациента) и кратко оперативно време (по-дълга процедура – повече усложнения). В настоящето техническо, наречено cold loop миомектомия, може да се приеме като най-добрата опция за жени със CMB G1 и G2 поради безопасността и възможността за цялостното им отстраняване в едноетапна процедура, като същевременно се съхранява околният здрав миометриум [30]. Въведена за първи път в средата на 90-те години на XX в. от Ivan Mazzon, този вид хистероскопска миомектомия, включваща използването на допълнителна студена бримка, практически елиминира шанса за директна травма или термична увреда на околния миометриум, като същевременно свежда до минимум възможността за възникване на интраоперативни усложнения във връзка с по-дълбокото интрамурално разположение на CMB [31].

ПСЕВДОКАПСУЛА НА МИОМНИЯ ВЪЗЕЛ

Още в началото на XX в. се извършват редица изследвания и опити, целящи постигането на възможно най-малка травматична миомектомия – чрез отстраняване на възела вътре в структура, отделяща го от околнния миометриум (фиг. 1). През 1992 г. Pasetto и кол. потвърждават наличието на такава структура и идентифицират плана на разцепимост между нея и МВ (фиг. 2), който трябва да се следва по време на миомектомия [32].



Фиг. 1. Хистероскопски образ на субмукозен миомен възел и неговата псевдокапсула



Фиг. 2. Хистероскопски образ, представящ плана на разцепимост между миомния възел и псевдокапсулата

За успешно постигане на крайната цел – едноетапно безопасно отстраняване на СМВ с интрамурална компонента, от изключителна важност е разбирането на „анатомията и физиологията“ на миомните възли. Те нямат истинска капсула, но притежават псевдокапсула – структура, за която Andrea Tinelli публикува редица трудове, като по този начин променя хистероскопската хирургия на МВ [33, 34]. Нейната значимост е потвърдена от редица автори, първи от които Ito и сътр. доказват, извършвайки през 2001 г. хистопатологични изследвания [35]. С труда си те дават обяснение за по-малката кръвозагуба при съхраняване на тази структура – наличие на свързващи мостчета от екстрацелуларен матрикс между псевдокапсулата и възела, но и на собствена съдова мрежа [33, 35 – 41]. Тези фиброзни свързващи мостчета още съществяват единствената по-здрава връзка между псевдокапсулата и възела. Псевдокапсулата е изградена от богата фибро-невроваскуларна мрежа, отделяща МВ от периферния нормален миометриум. Представлява структура, богата на неврофибри, подобно на ограждащия простатата при мъжа невроваскуларен сноп, и заема основно място в правилното заздравяване на „раната“ от предшестваща миомектомия посредством включените в структурата ѝ неропептиди, невромедиатори, ангиогенни фактори, екстрацелуларен матрикс, кръвни и паренхимни клетки [42].

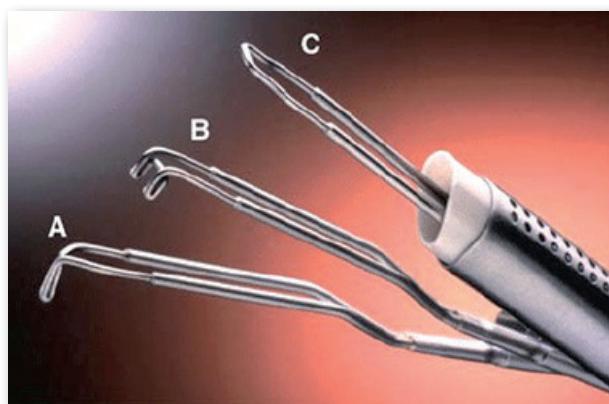
Фактът, че планът на разцепимост е място, бедно на кръвоносни съдове, както и това, че изграждащите я невропептиди и невротрансмитери имат главна роля в медирането на възпаление и правилното заздравяване на ложето на хистеротомията [43 – 45], са основните причини, поради които ние се стремим да запазваме псевдокапсулата интактна по време на хистероскопска миомектомия, избягвайки термична увреда в зоната посредством електрическата бримка на резектоскопа. При работа в гореописания план се свежда до минимум отварянето на маточни кръвоносни съдове, водещо не само до кървене и нарушаване на ясния образ на зрителното поле, но и до по-лесна интравазация на дистензионната течност. От друга страна, правилното заздравяване на мястото на хистеротомия предпазва в голям процент от възникване на постоперативни вътрематочни срасвания, които могат да доведат до репродуктивни неудачи [42, 46, 47].

ТЕХНИКА НА COLD LOOP МИОМЕКТОМИЯТА

Хистероскопските резектоскопии извършваме с монополярен резектоскоп на Karl Storz®, с 4,0 мм телескоп и 0,8 мм резекционна бримка. Резекцията е посредством електрическа бримка със 100 W монополярен ток (фиг. 3), а механичното отделяне на МВ – посредством студена бримка (фиг. 4), като



Фиг. 3. Резектоскоп с електрическа бримка с монополярен ток (Karl Storz®)



Фиг. 4. Механични (студени) бримки за cold loop миомектомия (Karl Storz®)

с цел минимализиране на термичното увреждане на околнния миометриум не се използва възможността ѝ за коагулация. Използваният разтвор за дистензионна среда е Сорбитол. Контрол на дефицита на течности се извършва стриктно на всеки 10 минути. Поради факта, че Сорбитолът е високомолекулярен разтвор, като максимално допустим дефицит на дистензионна течност в практиката

ни са заложени 1000 мл, след което процедурата трябва да бъде прекратена. При всички пациенти се прилага периоперативна антибиотична профилактика с медикаменти от групата на Цефалоспорините, като времето за хоспитализация е един ден. До момента не сме имали случаи на удължаване на болничния престой във връзка със самата cold loop техника и възможните интра- и постоперативни усложнения, каквито не сме наблюдавали. Контролен гинекологичен преглед с трансвагинална ехография се осъществява при всички пациенти 1 месец след процедурата, с цел проследяване на възстановяването и изключване наличието на персистираща вътрематочна патология.

Самата техника на cold loop миомектомия, която прилагаме при СМВ с интрамурална компонента, се състои в три етапа:

Първият етап на процедурата представлява класическа резекция на интракавитарната част на миомния възел с бримка с монополярен ток. Резекцирането на фрагментите извършваме успоредно на маточната стена. При достигане на нивото на ендометриалната повърхност и идентифициране на плана на разцепимост между СМВ и неговата псевдокапсула с обграждащия я миометриум, резекцията се прекратява. Целта на този първи етап е не само да се отстрани интракавитарната част на възела, но също така да се открие правилният план между него и псевдокапсулата. Едновременно с това, отварянето на псевдокапсулата води до насочване на действащите в нея сили на изтласкане в посока към маточната кухина, подпомагано и от миометриалните контракции. Освен това, резекцията на интракавитарната част на възела осигурява повече свободно място, необходимо за по-лесно „маневриране“ с интрамуралната компонента (фиг. 5).

В последващия втори етап електрическата бримка се заменя с по-риgidната студена бримка, като с последната се навлиза във вече установения план на разцепимост между възела и псевдокапсулата.



Фиг. 5. Резекция с електрическа бримка с монополярен ток на интракавитарната компонента на миомния възел

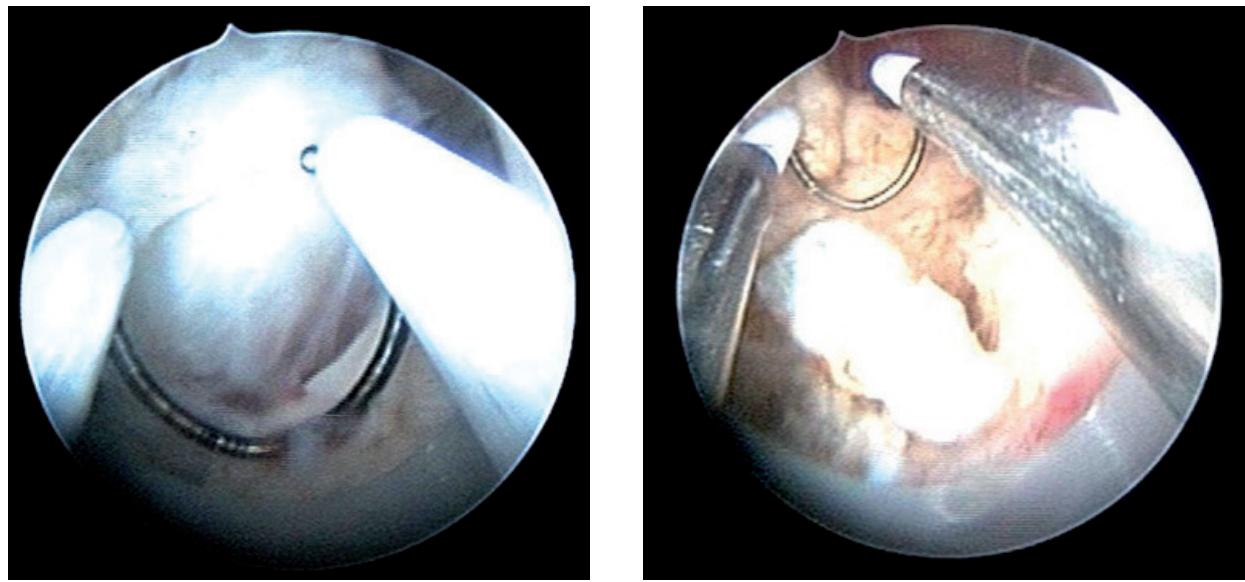
лата и по механичен начин, чрез тракция, се прекъсват фиброзните мостчета между тях. Тази дисекция по тъп начин в безсъдовото пространство осигурява, от една страна, ясен хистероскопски образ, поради липсата на отворени кръвоносни съдове там, а от друга – по-лесно изтласкане на интрамуралната компонента на МВ към маточната кухина. Съз запазване на интегритета на псевдокапсулата и енуклеиране на възела в нея се намалява рисъкът от възникване на синдром на интравазация на дистензионна течност поради липса на истинска кръвоносна мрежа в това пространство. Отделянето на възела от псевдокапсулата извършваме изцяло механично, без прилагане на електрическа енергия, с цел предотвратяване на термична травма върху околнния здрав миометриум, както и върху самата псевдокапсула. Прогресивното миграране на миометриалната част на възела се под-

помага и от контракциите на маточната мускулатура, превръщайки я по този начин от интрамурална в интракавитарна. Едновременно с този процес се установява спонтанна прогресия и в дебелината на подлежащия миометриум, с което в хода на cold loop миомектомията нараства разстоянието между основата на МВ и маточната сероза, увеличавайки така безопасността на процедурата (фиг. 6).

В третия етап на хистероскопията студената бримка се заменя отново с електрическа. След прекъсване на по-голямата част от свързващите фиброзни мостчета интрамуралната компонента на възела се превръща в интракавитарна неоформация, която лесно отстраняваме с класическа резекция с монополярна бримка. Резекцията в този последен етап винаги извършваме в една и съща посока – от ложето на възела към маточната кухина и никога обратно, като по този начин практи-



Фиг. 6. Прекъсване със студена бримка на фиброзните мостчета, свързващи миомния възел към псевдокапсулата



Фиг. 7. Финална резекция на интракавитарната неоформация с електрическа бримка с монополярен ток

чески елиминираме шанса за усложнения и неволна термична увреда както на самата интактна псевдокапсула, така и на околнния здрав миометриум. При по-големи СМВ G1 и G2 понякога извършваме репетитивно втория и третия етап от техниката, с цел по-лесно и безопасно цялостно отстраняване (фиг. 7).

ДИСКУСИЯ

Хистероскопската миомектомия, като метод на избор за отстраняването на субмукозни миомни възли, може в някои случаи да се окаже доста сложна процедура, което налага адекватно предоперативно оценяване, с цел да се сведе до минимум възможността за непълна резекция и евентуални усложнения [30]. В практиката ни ние извършваме предоперативно трансвагиналната ехография на всяка пациентка, с цел установяване на локализацията, размера и вида на СМВ, както и измерване дебелината на подлежащия миометриум. Безопасното отстраняване на СМВ изисква поне 1 см дебелина на подлежащия миометриум, като може да се сведе и до няколко милиметра в по-опитни ръце [48]. Някои автори препоръчват предоперативна подготовка на СМВ с GnRH аналоги, улипристал ацетат, както и HIFU абляция в подходящите случаи с цел редуциране на размерите и васкуларизацията на възли с диаметър > 3 см или голяма интрамурална компонента, както и за корекция на изразен анемичен синдром и за постигане на подходяща дебелина на ендометриума [2, 49 – 58]. Mazzoni и кол. в свое ретроспективно проучване от 2018 г., обхващащо 1434 случая на cold loop миомектомия, прилагат GnRH аналоги един месец преди процедурата при случаи със СМВ > 2 см, като не откриват зависимост между приложението на агонистите и успешното едноетапно отстраняване на възлите [59]. В подкрепа на авторите са и Favilli и сътр., 2018 г., които изказват становище, че приложението на GnRH аналоги не само не улеснява извършването на миомектомия в случай на МВ G2 на един етап, но също така се асоциира с по-голяма продължителност на хистероскопията. По отношение на възли G0 и G1 колективът не открива значими предимства на предоперативната подготовка [60]. Ние подкрепяме становищата на горепосочените автори и не извършваме в практиката ни предоперативна медикаментозна подготовка или HIFU абляция на пациентки, при които хистероскопската миомектомия ще е посредством cold loop техника, като до момента не сме имали случаи на неуспешно едноетапно отстраняване на миомните възли.

Хистероскопското отстраняване на G1 и G2 СМВ винаги е представлявало предизвикателство за хирурга не само заради по-големия шанс от настъпване на усложнения, но и заради по-малката възможност за едноетапност на процедурата.

Съществуват няколко техники за премахване на възли с голяма интрамурална компонента [48], но cold loop миомектомията се утвърждава като ефективна процедура, която същевременно е едноетапна и безопасна [59, 61 – 63]. За разлика от стандартната резектоскопия, тя не само осигурява цялостно отстраняване на възела, но също и съхраняване на псевдокапсулата и околния здрав миометриум интактни, като по този начин се запазват анатомичният и функционалният им интегритет. Основна догма в миомектомите според Tinelli и кол. е, че всяко отстраняване на миомен възел трябва да се извърши внимателно, за да се подобри процесът на оздравяване на маточната мускулатура и да се улесни правилното възстановяване на анатомично-функционалната ѝ цялост. Ние подкрепяме мнението му и се придържаме към подход, който е в унисон с гореизложеното, както и с други данни от наличната литература [33, 64 – 67]. Това е възможно чрез запазване на интактността на псевдокапсулата посредством избягване на деструктивните манипулации върху нея – термична травма от коагулация, ексцесивна механична тъканна травма, както и нарушаване на целостта ѝ. Съхраняването на тази структура се асоциира с подобрено заздравяване на ложето на възела, по-нисък процент постоперативни вътрематочни сраствания, по-малък риск от руптура на матката и добри репродуктивни резултати [68]. Директната механична мобилизаци на възела от псевдокапсулата посредством студена бримка предпазва от увреда на околнния миометриум, но също свежда до минимум риска от претоварване на организма с дистензионна течност, тъй като практически се работи в безсъдова зона, непозволяваща интравазация на течността. Отделянето в план на МВ намалява кървенето по време на хистероскопията, както и миометриалната травма, съхранявайки същевременно невропептидните нишки на псевдокапсулата. Освен това, по време на мобилизацията се извършва изтласкване от маточната мускулатура на МВ към кухината на матката, съпроводено с удебеляване на подлежащия миометриум и увеличаване на разстоянието между серозата и възела. Така подлежащият миометриум се оказва динамичен параметър, проявяващ тенденция към нарастване в хода на cold loop миомектомията. По този начин може да се осъществи безопасен достъп дори до МВ, локализирани на по-малко от 5 mm от маточната сероза [69, 70]. Ние също сме на мнение, че дебелината на подлежащия миометриум не е определяща за успешното извършване на цялостна хистероскопска миомектомия със студена бримка, поради увеличаване на дебелината му по време на процедурата. До това заключение стигат и Casadio и кол., определящи cold loop техниката като изключително безопасна, ефективна и успешна, независимо от разстоянието между G2 МВ и маточната сероза [71]. В нашата практика успешно отстраняваме хистероскопски в едноетапна про-

цедура G1 и G2 CMB, разположени на 7 – 8 mm от серозата според извършената предоперативно трансвагинална ехография.

По-големият грейдинг на MB е най-значимата трудност за една хистероскопска миомектомия, макар размерът, локализацията и широчината на основата на възела също да оказват влияние върху крайния оперативен резултат [72]. Независимо от това, отделяйки CMB от свързвашите го с псевдокапсулата мостчета посредством студена бримка, наблюдаваме прогресивна миграция на интрамуралната компонента на възела от миометриума към маточната кухина, превръщайки го в по-благоприятния и лесен за резектоскопия вид – интракавитарна неоформация. По този начин грейдингът на MB губи значението си като лимитиращ хистероскопията фактор, а единствен такъв остава размерът. Опитът ни в тази насока подкрепя публикуваните от Emanuel [73], Leone и кол. [74] и Mazzon и кол. [59] резултати, демонстриращи влиянието на размера на MB върху успеваемостта за едноетапна хистероскопска миомектомия. Според авторите рискът от многоетапност на процедурата нараства с по 3 пъти на всяко увеличаване с по 1 cm на размера на възела. Съгласно Leone и сътр., при cold loop техниката грейдингът не е определящ успеваемостта параметър, докато диаметър на CMB ≥ 3 cm остава единствената независима величина, обуславяща многоетапността на процедурата. В практиката ни до момента, посредством този вид хистероскопска миомектомия успешно сме извършвали едноетапно отстраняване на CMB G1 с диаметър ≤ 4 cm, както и на CMB G2 с диаметър ≤ 3 cm.

Според редица автори размерът и различният грейдинг на CMB са основните фактори, определящи шанса за цялостно отстраняване, като същевременно са свързани правопропорционално и с риска от възникване на интраоперативни усложнения [10, 16, 17, 75, 76]. Най-благоприятните данни от различни литературни източници сочат 70 – 90 % успеваемост на класическата ХР за едноетапно отстраняване на CMB G1 и 50 – 80 % за CMB G2 [10, 15 – 17, 21, 72, 77]. Cold loop миомектомията теоретично позволява на 100 % отстраняване на MB в една процедура. Техниката е практически безопасна, тъй като се извършва механично прекъсване със студена бримка на свързвашите мостчета, следвайки плана на цепливост между псевдокапсулата и възела. Това осигурява постоянен визуален контрол и значително редуциране на възможни усложнения като перфорация и ексцесивно кървене. Ефикасността и безопасността на тази методика се потвърждават от Leone и кол. [74], които представят 169 cold loop миомектомии, като 92 % от случаите с G1 CMB и 85 % от тези с G2 CMB са извършени на един етап. Усложненията, които авторите наблюдават, са един случай на маточна перфо-

рация от студената бримка (0,6 %) и 9 случая, включващи постоперативни сраствания (2,6 %), претоварване с дистензионна течност и периоперативно кървене (2,8 %). Camanni и кол. публикуват резултатите от свое проучване, обхващащо 33 жени със CMB с диаметър ≥ 5 cm, на които е извършена cold loop миомектомия [53]. Авторите докладват 81,8 % едноетапна успеваемост на процедурата, потвърждайки още веднъж факта, че техниката е безопасна и ефективна дори за големи CMB. Ретроспективно проучване на Mazzon и сътр. включва 1215 пациентки, като при 1017 от тях авторите съобщават за успешно едноетапно завършване на хистероскопията, а при останалите 198 – възникване на необходимост отстраняването на CMB да бъде на два или повече етапа [59]. Три предходни проучвания на същия автор, публикувани през 2014 г. и 2015 г., също демонстрират ефективно цялостно отстраняване на CMB G1 и G2, с нисък процент настъпили усложнения и теоретично елиминиране на шанса за перфорация на матката от електрическата бримка на резектоскопа [61 – 63]. Техниката на Mazzon е с нисък процент усложнения (0,84 %), всички от тях малки, и осигурява успешно цялостно отстраняване на възлите в над 80 % от случаите [59]. В проучване, обхващащо ретроспективно 688 cold loop миомектомии, авторите докладват за 8 случаи (1,16 %) на интраоперативни усложнения, само един от които – перфорация на матката, е свързан с използването на студената бримка [61]. Mazzon и кол. съобщават за 0,29 % възникване на постоперативни фиброзни вътрематочни сраствания, като обясняват този нисък процент с изцяло механичното прекъсване на свързвашите мостчета между CMB и псевдокапсулата, без прилагане на електрическа енергия. В практиката ни не сме се сблъсквали с нито едно усложнение, прилагайки този вид хистероскопска миомектомия, като същевременно всички процедури сме извършвали на един етап. Щадящи околния здрав миометриум от термична увреда, този вид хистероскопска миомектомия е приложим дори при големи CMB G1 и G2, както и в случаите с дебелина на подлежащия миометриум < 1 cm.

Cold loop техниката обаче налага не само наличие в оборудването на студени бримки, но и по-голяма сръчност и опит на извършващия я хистероскопист. На теория всеки CMB може да бъде отстранен в едноетапна процедура, но независимо от това според нас съществуват два лимитиращи фактора от изключителна важност – превишаване на допустимия дефицит на дистензионна течност и недостатъчен опит на извършващия cold loop миомектомията гинеколог. Затова подкрепяме мнението на Ivan Mazzon, че хирургът трябва да предприема отстраняване само на такива CMB, които е в състояние да премахне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хистероскопската cold loop миомектомия представлява възможен, безопасен и ефективен метод на избор за отстраняване на миомни възли G1 и G2. Техниката предоставя възможност за цялостно едноетапно отстраняване на СМВ с интрамурална компонента, като същевременно съхранява не само околнния здрав миометриум, но и интактността на псевдокапсулата. При миомектомията със студена бримка грейдингът на възела не е определящ за успеваемостта, а основни лимитиращи

фактори остават размерът му, както и опитността на хистероскописта.

Бележка: Това проучване е реализирано в рамките на проект BG05M2OP001-1.002-0010-C01 „Център за компетентност по персонализирана медицина, 3Д и телемедицина, роботизирана и минимално инвазивна хирургия“ (2018 – 2023), финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernandez, H., O. Sefrioui, C. Virelizier, A. Gervaise, V. Gomel, R. Frydman. Hysteroscopic resection of submucosal fibroids in patients with infertility. *Hum Reprod*, 2001; 16: 1489-1492.
2. Valle, R. F., M. S. Baggish. Hysteroscopic myomectomy. – In: Baggish, M. S., Valle R. F., Gued H. (eds). *Hysteroscopy. Visual Perspectives of Uterine Anatomy, Physiology and Pathology Diagnostic and OperativeHysteroscopy*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, aWolters Kluwer business, 2007, 385-404.
3. Sparic, R., L. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International Journal of Fertility & Sterility*, 2016, 9 (4), 424-435.
4. Guo, X. C., J. H. Segars. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2012; 39 (4): 521-533.
5. Haimovich, S., M. López-Yarto, J. U. Ávila et al. “Office Hysteroscopic Laser Enucleation of Submucous Myomas without Mass Extraction: A Case Series Study,” *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 905204, 5 pages, 2015.
6. Neuwirth, R. S., H. K. Amin. Excision of submucus fibroids with hysteroscopic control. *Am J Obstet Gynecol*, 1976; 126: 95-99.
7. Brooks, P. G., F. D. Loffer, S. P. Serden. Resectoscopic removal of symptomatic intrauterine lesions. *J Reprod Med*, 1989; 34: 435-437.
8. Derman, S. G., J. Rehnstrom, R. S. Neuwirth. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol*, 1991; 77: 591-594.
9. Indman, P. D. Hysteroscopic treatment of menorrhagia associated with uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol*, 1993; 81: 716-720.
10. Wamsteker, K., M. H. Emanuel, J. H. de Kruif. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol*, 1993; 82: 736-740.
11. Donnez, J., M. Nisolle, F. Clerckx, S. Gillerot, P. Saussoy. Hysteroscopic myomectomy. – In: Donnez, J., Nisolle M. (eds). *An Atlas of Laser Operative Laparoscopy and Hysteroscopy*. London: Parthenon Publishing, 1994, 323-335.
12. Hallez, J. P. Single-stage total hysteroscopic myomectomies: indications, techniques, and results. *Fertil Steril*, 1995; 63: 703-708.
13. Phillips, D. R., H. G. Nathanson, S. M. Meltzer, S. J. Milim, J. S. Haselkorn, P. Johnson. Transcervical electrosurgical resection of submucous leiomyomas for chronic menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1995; 2: 147-153.
14. Glässer, M. H. Endometrial ablation and hysteroscopic myomectomy by electrosurgical vaporization. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1997; 4: 369-374.
15. Emanuel, M. H., K. Wamsteker, A. A. Hart, G. Metz, F. B. Lammes. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol*, 1999; 93: 743-748.
16. Hart, R., B. G. Molnar, A. Magos. Long term follow up of hysteroscopic myomectomy assessed by survival analysis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 700-705.
17. Vercellini, P., B. Zaina, L. Yaylayan, A. Pisacreta, O. De Giorgi, P. G. Crosignani. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. *Obstet Gynecol*, 1999; 94: 341-347.
18. Campo, S., V. Campo, P. Gambadauro. Short-term and long-term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005; 84: 756-760.
19. Loffer, F. D. Improving results of hysteroscopic submucosal myomectomy for menorrhagia by concomitant endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol*, 2005; 12: 254-260.
20. Marziani, R., B. Mossa, V. Ebano, G. Perniola, J. Melluso, C. Napolitano. Transcervical hysteroscopic myomectomy: long-term effects on abnormal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2005; 32: 23-26.
21. Polena, V., J. L. Mergui, N. Perrot, C. Poncelet, E. Barranger, S. Uzan. Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007; 130: 232-237.
22. Muñoz, J. L., J. S. Jiménez, C. Hernández, G. Vaquero, C. Pérez Sagasta, R. Noguero, P. Miranda, J. M. Hernández, P. De la Fuente. Hysteroscopic myomectomy: our experience and review. *JSLS*, 2003; 7: 39-48.
23. Donnez, J., P. Jadoul. What are the implications of fibroids on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod*, 2002; 17: 1424-1430.
24. Somigliana, E., P. Vercellini, R. Daguati, R. Pasin, O. De Giorgi, P. G. Crosignani. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*, 2007; 13: 465-476.
25. Stamatellos, I., J. Bontis. Hysteroscopic myomectomy. *Eur Clinics Obstet Gynecol*, 2007; 3: 17-23.
26. Litta, P., C. Vasile, F. Merlin, C. Pozzan, G. Sacco, P. Gravila, C. Stelia. A new technique of hysteroscopic

- myomectomy with enucleation in toto. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2003; 10: 263-270.
27. Takeda, A., S. Manabe, S. Hosono, H. Nakamura. Pre-operative evaluation of submucosal fibroid by virtual hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2004; 11: 404-409.
 28. Indman, P. D. Hysteroscopic treatment of submucous fibroids. *Clin Obstet Gynecol*, 2006; 49: 811-820.
 29. Sutton, C. Hysteroscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006; 20: 105-137.
 30. Cohen, S., J. A. Greenberg. Hysteroscopic morcellation for treating intrauterine pathology. *Rev Obstet Gynecol*, 2011; 2011: 73-80.
 31. Mazzon, I. Nuova tecnica per la miomectomia isteroscopica: enucleazione con ansa fredda. – In: *Testo-Atlante di Chirurgia Endoscopica Ginecologica*. Edited by E. Cittadini, A. Perino, M. Angiolillo et al. Palermo, Italy, Cofese Ed, 1995.
 32. Pasetto, N., L. Baschieri, F. Giacomello, C. Ticconi. Patologia benigna dell'utero. – In: *Candiani, G. B., V. Danesino, C. Gastaldi*, editors. *La Clinica Ostetrica e Ginecologica*. Milan, Italy; Masson Editore, 1992; 1242-1256.
 33. Tinelli, A., A. Malvasi, S. Rahimi et al. Myoma pseudocapsule: a new-old endocrino-anatomical entity to exploit in uterine myomectomy. *Gynecol Endocrinol*, 2009; 25 (10): 661-667.
 34. Tinelli, A., A. Malvasi, B. S. Hurst et al. Surgical management of neurovascular bundle in uterine fibroid pseudocapsule. *JSLS*, 2012; 16 (1): 119-129.
 35. Ito, F., N. Kawamura, T. Ichimura, A. Tsujimura, O. Ishiko, S. Ogita. Ultrastructural comparison of uterine leiomyoma cells from the same myoma nodule before and after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Fertil Steril*, 2001; 75: 125-130.
 36. Dapunt, O. Studies on the structure of the myoma capsule. *Arch Gynecol*, 1965; 202: 492-494.
 37. Fox, H., C. H. Buckley. Benign neoplasms of the female genital tract. – In: *Pathology for Gynaecologists*. Arnold, editor. London, UK, 1982; 8: 91-97.
 38. Vizza, E., P. M. Motta. The skeleton fibrous and muscular of the uterus. – In: *Atti LXXVII Congresso SIGO*. Rome: CIC Int Ed, 2001; 47-49.
 39. Hsu, W. C., J. S. Hwang, W. C. Chang et al. Prediction of operation time for laparoscopic myomectomy by ultrasound measurements. *Surg Endosc*, 2007; 21 (9): 1600-1606.
 40. Awataguchi, K. Studies on the angioarchitecture of uterine myoma. *Nippon Ika Daigaku Zasshi*, 1982; 49: 225-232.
 41. Stewart, E. A., R. A. Nowak. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update*, 1996; 2 (4): 295-306.
 42. Vkhareva, Osser O., L. Valentin. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG*, 2010; 117 (9): 1119-1126.
 43. Hanna, K. R., A. J. Katz. An update on wound healing and the nervous system. *Ann Plast Surg*, 2011; 67 (1): 49-52.
 44. Henderson, J., G. Terenghi, M. W. Ferguson. The reinnervation and revascularisation pattern of scarless murine fetal wounds. *J Anat*, 2011; 218(6): 660-667.
 45. Gouin, J. P., C. S. Carter, H. Pournajafi-Nazarloo et al. Marital behavior, oxytocin, vasopressin, and wound healing. *Psychoneuroendocrinology*, 2010; 35 (7): 1082-1090.
 46. Kubanova, K., M. Mara, P. Horak, D. Kuzel, A. Dohnalova. Reproduction after myomectomy: Comparison of patients with and without second-look laparoscopy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2011. July 11.
 47. Tinelli, A., A. Malvasi, M. Guido et al. Adhesions formation after intracapsular myomectomy with or without adhesion barrier. *Fertil Steril*, 2011; 95 (5): 1780-1785.
 48. Di Spiezo, A. Sardo, I. Mazzon, S. Bramante, S. Bettocchi, G. Bifulco, M. Guida, C. Nappi. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Reprod Update*, 2008 Mar-Apr; 14 (2):101-19.
 49. Donnez, J., B. Schrurs, S. Gillerot, J. Sandow, F. Clerckx. Treatment of uterinefibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hysteroscopy. *Fertil Steril*, 1989; 51: 947-950.
 50. Donnez, J., M. Nisolle, P. Grandjean, S. Gillerot, F. Clerckx. The place of GnRH agonists in the treatment of endometriosis and fibroids by advanced endoscopic techniques. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992; 99 (Suppl. 7): 31-33.
 51. Donnez, J., M. Nisolle, P. Grandjean, S. Gillerot, F. Clerckx. The role of GnRH agonists in the endoscopic treatment of endometriosis and fibrofibroids. *Contracept Fertil Sex*, 1993; 21: 59-62.
 52. Mencaglia, L., C. Tantini. GnRH agonist analogs and hysteroscopic resection offibroids. *Int J Gynaecol Obstet*, 1993; 43: 285-288.
 53. Perino, A., N. Chianchiano, M. Petronio, E. Cittadini. Role of leuprolide acetatedepot in hysteroscopic surgery: a controlled study. *Fertil Steril*, 1993; 59: 507-510.
 54. Parazzini, F., P. Vercellini, O. De Giorgi, A. Pesole, E. Ricci, P. G. Crosignani. Efficacy of preoperative medical treatment in facilitating hysteroscopic endometrial resection, myomectomy and metroplasty: literature review. *Hum Reprod*, 1998; 13: 2592-2597.
 55. Romer, T. Benefit of GnRH analogue pretreatment for hysteroscopic surgeryin patients with bleeding disorders. *Gynecol Obstet Invest*, 1998; 45 (Suppl 1): 12-20.
 56. Tulandi, T., S. al-Took. Endoscopic myomectomy. Laparoscopy andhysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1999; 26: 135-148.
 57. Romer, T., T. Schmidt, D. Foth. Pre- and postoperative hormonal treatment inpatients with hysteroscopic surgery. *Contrib Gynecol Obstet*, 2000; 20: 1-12.
 58. Isaacson, K. Hysteroscopic myomectomy: fertility-preserving yet underutilized. *OBG Manag*, 2003; 15: 69-83.
 59. Mazzon, I., A. Favilli, M. Grasso et al. Risk Factors for the Completion of the Cold Loop Hysteroscopic Myomectomy in a One-Step Procedure: A Post Hoc Analysis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 8429047.
 60. Favilli, A., I. Mazzon, M. Grasso et al. Intraoperative Effect of Preoperative Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Administration in Women Undergoing Cold Loop Hysteroscopic Myomectomy: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2018; 25 (4): 706-714.
 61. Mazzon, I., A. Favilli, P. Cocco et al. Does cold loop hysteroscopic myomectomy reduce intrauterine adhesions? A retrospective study. *Fertility and Sterility*, 2014; 101 (1): 294-e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.032.
 62. Mazzon, I., A. Favilli, M. Grasso, S. Horvath, G. C Di Renzo, S. Gerli. Is cold loop hysteroscopic myomectomy a safe and effective technique for the treatment of submucous myomas with intramural development? a series of 1434 surgical procedures. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2015; 22 (5): 792-798.

63. Mazzon, I., A. Favilli, M. Grasso et al. Predicting success of single step hysteroscopic myomectomy: a single centre large cohort study of single myomas. International Journal of Surgery, 2015; 22, article no. 2118: 10-14. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.07.714.
64. Mettler, L., A. Tinelli, B. S. Hurst et al. Neurovascular bundle in fibroid pseudocapsule and its neuroendocrinologic implications. Expert Rev Endocrinol Metab, 2011; 6: 715-722.
65. Malvasi, A., A. Tinelli, C. Cavallotti et al. Distribution of Substance P (SP) and Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) neuropeptides in pseudocapsules of uterine fibroids. Peptides, 2011; 32 (2): 327-332.
66. Malvasi, A., A. Tinelli, S. Rahimi et al. A three-dimensional morphological reconstruction of uterine leiomyoma pseudocapsule vasculature by the Allen-Cahn mathematical model. Biomed Pharmacother, 2011; 65 (5): 359-363.
67. Tinelli, A., A. Malvasi, G. Hudelist et al. Laparoscopic intracapsular myomectomy: comparison of single versus multiple fibroids removal. An institutional experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2010; 20 (8): 705-711.
68. Tinelli, A., B. S. Hurst, G. Hudelist et al. Laparoscopic myomectomy focusing on the 331 myoma pseudocapsule: technical and outcome reports. Hum Reprod, 2012; 27: 427-435.
69. Lasmar, R., P. Barrozo, D. da Rosa et al. Hysteroscopic myomectomy in a submucous fibroid 3 mm from the serosa: a case report. Gynecol Surg, 2007, 4, 149-152.
70. Lasmar, R., P. Barrozo, D. da Rosa et al. Hysteroscopic myomectomy in a submucous fibroid near from tubal ostia and 5 mm from the serosa: a case report from the Endoscopy Service of Ginendo-RJ. Gynecol Surg, 2009, 6, 283-286.
71. Casadio, P., A. M. Youssef, E. Spagnolo, M. A. Rizzo, M. R. Talamo, D. De Angelis et al. Should the myometrial free margin still be considered a limiting factor for hysteroscopic resection of submucous fibroids? A possible answer to an old question. Fertil Steril, 2011; 95 (5): 1764-8.
72. Lasmar, R. B., Z. Xinmei, P. D. Indman, R. K. Celeste, Di Spiezo Sardo A. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: A multicenter study. Fertility and Sterility, 2011; 95 (6): 2073-2077.
73. Emanuel, M. H. Hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2015; 29 (7): 920-929.
74. Leone, F., S. Calabrese, C. Marciante, I. Cetin, E. Ferrazzi. Feasibility and long-term efficacy of hysteroscopic myomectomy for myomas with intramural development by the use of non-electrical “cold” loops. Journal of Gynecologic Surgery, 2012; 9 (2): 155-161.
75. Emanuel, M. H., A. Hart, K. Wamsteker, F. Lammes. An analysis of fluid loss during transcervical resection of submucous myomas. Fertil Steril, 1997; 68 (5): 881-886.
76. Darwish, A., H. Z. Zareh. Haemodynamic, biochemical and haematological changes during hysteroscopic myomectomy. Gynecol Endosc, 2002; 11: 349-355.
77. Cravello, L., A. Agostini, M. Beerli, V. Roger, F. Bretelle, B. Blanc. Results of hysteroscopic myomectomy. Gynecol Obstet Fertil, 2004; 32 (9): 825-828.
78. Camanni, M., L. Bonino, E. M. Delpiano, B. Ferrero, G. Migliaretti, F. Deltetto. Hysteroscopic management of large symptom-atic submucous uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol, 2010; 17(1): 59-65.

Grigor Gorchev, Desislava Kiprova, Slavcho Tomov, Alexander Lyubenov

COLD LOOP MYOMECTIONY – POSSIBLE AND SAFE HYSTEROSEOPIC TECHNIQUE FOR ONE-STAGE REMOVAL OF G1 AND G2 SUBMUCOSE MYOMA NODES

(Abstract)

INTRODUCTION: The biggest challenge in hysteroscopic surgery have been and still are the submucous myomas. Submucous myomas, which account approximately 5% to 16% of all uterine fibroids, are a common structural cause of abnormal uterine bleeding and infertility. Hysteroscopic myomectomy currently represents the best minimally invasive surgical procedure for their removal.

AIMS/OBJECTIVES: To present the cold loop myomectomy as a safe and feasible hysteroscopic technique for one-step removing of G1 and G2 submucous myomas.

METHODS: Complete removal of G1 and G2 submucous fibroids using a monopolar (electrical) resectoscope and a cold loop.

RESULTS: Hysteroscopic treatment of submucous fibroids G1 and G2 has always been a challenge for the surgeons, due to the possibility to complete the myomectomy

as a single-step procedure. The mechanical approach by using of cold loop to enucleate the intramural portion of fibroids avoids the unnecessary extensive electrical cut, thermal injury of the adjacent myometrium and fibrosis in the area of surgical intervention. At the same time the combination of electrical (slicing) and non-electrical (cold) loops provides a single-step complete resection of G1 and G2 submucous fibroids.

CONCLUSION: The cold loop hysteroscopic myomectomy seems to be a feasible, safe and effective method of choice of complete removal of G1 and G2 myomas in only one-step procedure, respecting at the same time the surrounding healthy myometrium and the myoma's pseudocapsule.

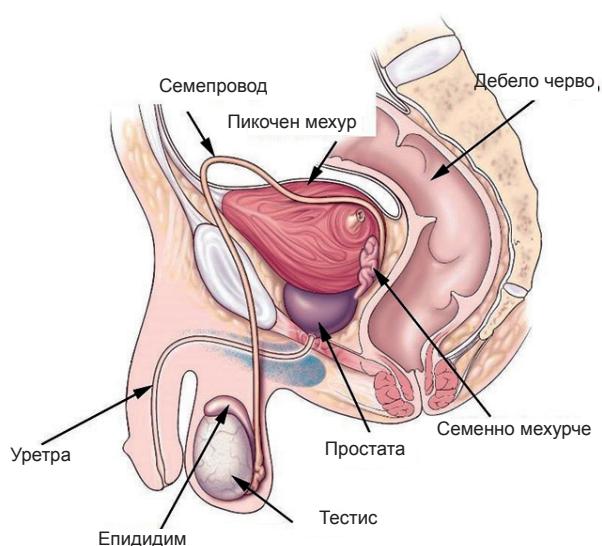
Key words: Submucous myoma, cold loop myomectomy, hysteroscopic resection

Correspondence address: Corr. Memb. Prof. Grigor Gorchev, DSc
Desislava Kiprova, Prof. Slavcho Tomov, DSc, Alexander Lyubenov
Saint Marina Hospital – Pleven, Medical University of Pleven
1, Saint Kliment Ohridski Street, 5800 Pleven, Bulgaria

Чавдар Славов, Радка Кънева, Радостина Георгиева

АКТУАЛНА ЕТИОПАТОГЕНЕЗА И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ НА РАКА НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА

Простатната жлеза е нечифтен орган с формата на кестен, разположен в основата на пикочния мехур (фиг. 1). Въпреки скромните си размери тя е фокус на множество заболявания (простатит, доброкачествена простатна хиперплазия и рак), които силно увреждат качеството на живот на милиони пациенти по света. Ракът на простатната жлеза е второто по честота диагностицирано злокачествено заболяване (след белодробния карцином) при мъжете в световен мащаб. Честотата и смъртността корелират с увеличаването на възрастта, като средната възраст към момента на диагнозата е 66 години. Диетата и физическата активност играят важна роля при развитието и прогресията на заболяването. Тенденциите за увеличаване на очакваната продължителност на живот поставят необходимостта за ранна диагностика, преди първите клинични прояви на болестта.



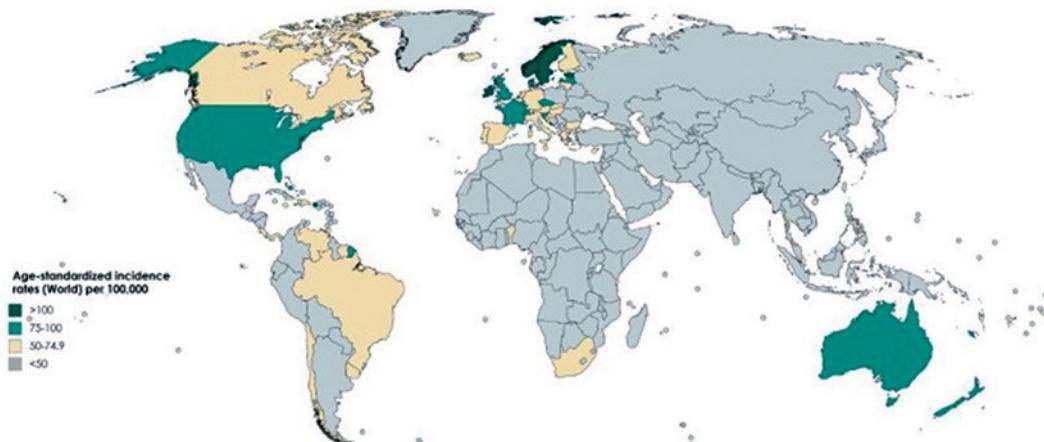
Фиг. 1

ЧЕСТОТА

Коефициентът на заболеваемост от рак на простатната жлеза варира в различните региони и популации. През 2018 г. в целия свят са реги-

стриани 1 266 106 нови случая на простатен карцином (ПК) или 7,1 % от всички видове рак при мъжете. Процентът на разпространение е най-висок в Океания (79,1 на 100 000 души) и Северна Америка (73,7 на 100 000 души), следван от Европа (62,1 на 100 000 души) [1]. Африка и Азия имат проценти на заболеваемост, по-ниски от тези в развитите страни (съответно 26,6 и 11,5 на 100 000 души). Разликите в заболеваемостта са близо 190 пъти, по-големи между населението с най-висок (Гваделупа, 189,1 на 100 000 души) и населението с най-нисък процент (Бутан, 1,0 на 100 000 души) фиг. 2 [1]. Причината за тези отклонения не е напълно ясна. Разликите могат да бъдат обяснени с разпространението на PSA (простата специфичен антиген) тестуването. В Европа ракът на простатната жлеза е най-често диагностицираният рак сред мъжете, представляващ 24 % от всички нови ракови заболявания, като около 450 000 нови случая са диагностиирани през 2018 г. [2]. В САЩ ракът на простатата е вторият най-често срещан рак, представляващ 9,5 % от всички нови случаи (164 690 нови случая на рак на простатата), регистрирани през 2018 г. [3]. За България броят на хоспитализираните пациенти бележи бавно, но стабилно покачване в сравнение с предходните години – през 2014 г. са хоспитализирани 4843 пациенти (137 на 100 000 души), докато през 2018 общият брой достига 5613 мъже (164,6 на 100 000 души). Простатният карцином заема 21,5 % от всички новооткрити ракови заболявания при мъжете в нашата страна, което го поставя на първа позиция по честота, следван от белодробен (17 %) и колоректален карцином (13,8 %). Според някои съвременни проучвания около 20 – 40 % от случаите на рак на простатата в САЩ и Европа може да са резултат на свръхдиагностика, дължаща се на по-разпространено PSA тестуване [4].

Разпространението на рака на простатната жлеза силно варира между различните расови групи. В САЩ най-ниската честота се наблюдава при американски индианци (46,9 на 100 000) и азиатци (52,4 на 100 000), следвани от бялата раса (93,9 на 100 000). Най-високата честота на заболеваемост е наблюдавана при афроамериканските мъже (157,6 на 100 000) [5]. Това огромно несъответствие е



Фиг. 2

свързано както със социално-икономическите условия, така и с биологичните фактори. Например смята се, че афроамериканците получават по-ниско качество на здравно обслужване и следователно е по-малко вероятно да се подложат на PSA скрининг. От друга страна, значително по-високи нива на PSA са наблюдавани при чернокожи мъже, със или без рак на простатата в сравнение с белите. Няколко проучвания предполагат, че генетичната предразположеност може да играе роля. Афроамериканските мъже имат по-често срещаните варианти на хромозома 8q24, за които е доказано, че са свързани с повишен риск от рак на простатната жлеза [6]. Други проучвания показват, че афроамериканците имат висока степен на вариации в гените, потискащи туморния растеж и които регулират апоптозата на клетките. Освен това афроамериканските мъже проявяват по-агресивна форма на заболяването, която също е свързана с генетични и биологични различия, въпреки че липсата на адекватен скрининг и своевременно лечение също не е изключено [7].

СМЪРТНОСТ

Международните статистики относно смъртност от ПК варират значително в световен мащаб. През 2018 г. най-високата смъртност е регистрирана в Южна и Централна Африка (26,8 до 19,5 на 100 000), Южна Америка (14 на 100 000), Източна и Централна Европа (13,5 на 100 000), Централна Америка (10,7 на 100 000 души), следвани от Австралия и Нова Зеландия (10,2) и Западна Европа (10,1). Най-ниският процент е отчетен в страните от Азия (Централна, 3,3; Източна, 4,7 и Югоизточна, 5,4) и Северна Африка (5,8). Смъртността от простатен карцином в България е най-висока в областите Хасково, Враца, Варна, София област и Перник – над 16 на 100 000, по-висока от средна-

та за Източна Европа. Смъртността от рак на простатната жлеза нараства с възрастта и почти 55 % от всички смъртни случаи настъпват след 65-годишна възраст [8].

ТЕНДЕНЦИИ

Очаква се увеличаване на заболеваемостта от рак на простатата в световен мащаб с 1 017 712 нови случая (+ 79,7 % цялостна промяна) до 2040 г. [1]. Най-голямо увеличаване на честота на ПК ще бъде регистрирано в Африка (+ 120,6 %), следвана от Южна Америка и Карибите (+ 101,1 %) и Азия (100,9 %). Най-ниско увеличаване на честота ще бъде регистрирано в Европа (+ 30,1 %). Това увеличение на заболеваемостта изглежда е свързано с тенденциите за увеличаване продължителността на живот. Тенденциите за увеличаване на заболеваемостта в развиващите се страни вероятно се дължат на подобрения достъп до медицинска помощ, както и увеличаване на докладваните случаи. Фактът, че честотата на заболеваемостта нараства в регионите, в които тестовете за PSA не се използват рутинно, предполага, че този феномен отразява промяна на начина на живот по подобие на западните страни, включително затлъстяването, физическата неактивност и хранителните фактори [9].

ЕТИОЛОГИЯ И РИСКОВИ ФАКТОРИ

Възможната етиология на ПК е обект на множество съвременни проучвания. Доказани рискови фактори са възрастта, генетичната предиспозиция и наличието на фамилна обремененост. Множество процеси инициират простатната канцерогенеза: възпаление, оксидативен стрес, водещ до ДНК увреди, теломерно скъсяване, генетични фактори, епигенетични и геномни промени, оста-

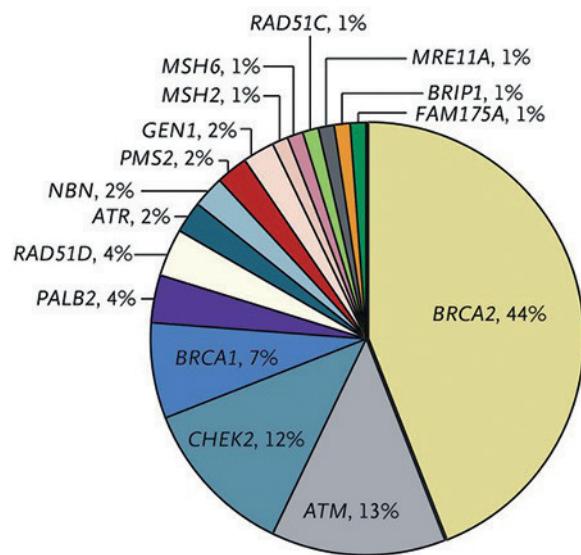
ряване на клетките и др. Ролята на диетата, физическата активност и факторите на средата стават все по-актуални.

Възраст

Честотата на рака на простатата нараства с възрастта. Въпреки че само 1 на 350 мъже на възраст под 50 години ще бъде диагностициран с рак на простатата, честотата на заболеваемост нараства до 1 на всеки 52 мъже на възраст от 50 до 59 години (табл. 1).

Таблица 1

Под 50 години	1 на 350
Между 50 и 59 години	1 на 52
Между 60 и 69 години	1 на 19
Над 70 години	1 на 11



Фиг. 3

Фамилна обремененост и генетична предиспозиция

Над 20 % от мъжете с ПК съобщават за случаи на заболяването в семейството [11]. Това може да се дължи както на общи генетични фактори, така и на сходен начин на живот. В последните години откритията на големите геномни асоциативни проучвания (GWAS) показват, че до 42 % от риска за рак на простатната жлеза се дължи на генетичните фактори.

В рамките на паневропейския проект PRACTICAL, със силно застъпено българско участие (водещи изследователи – чл.-кор. проф. д-р Чавдар Славов



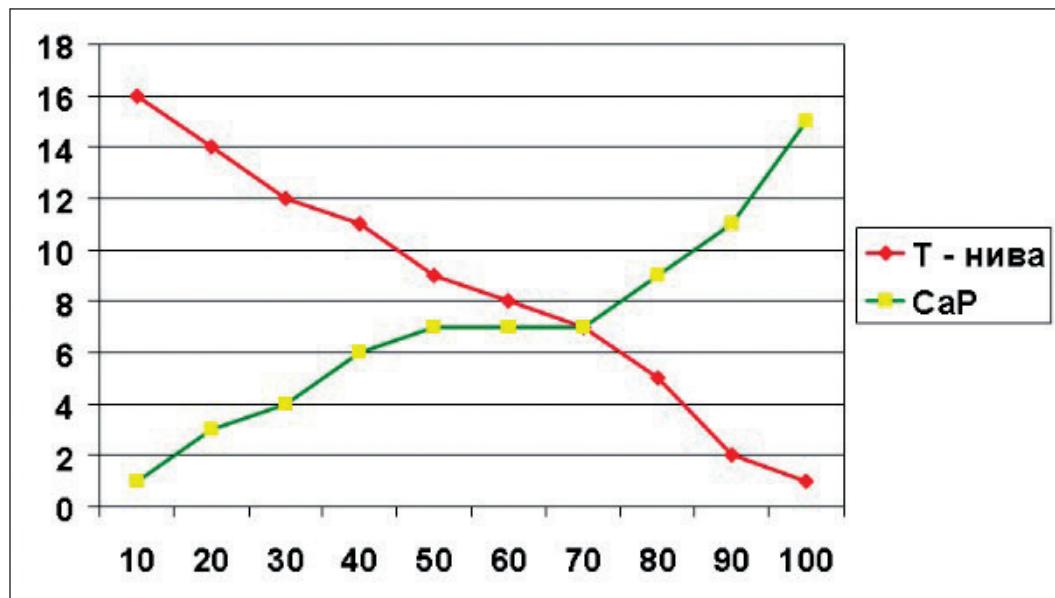
Фиг. 4

и проф. д-р Радка Кънева) са открити над 150 локуса в множество хромозоми, които допринасят за развитието на ПК [12, 13]. Резултатите от проекта са представени в над 78 научни публикации, в т.ч. седем в „Nature Genetics“. Най-често срещаната мутация засяга BRCA2 гените, които са отговорни за рака на гърдата и при двата пола (фиг. 3) [14].

Идентифицираните полиморфни варианти обясняват между 33 и 50 % от фамилния риск за развитие на рак на простатната жлеза. На фиг. 4 са представени процесите, които инициират простатната канцерогенеза. Откритите нови локуси и кандидат варианти за простатен карцином показват повишен релативен риск (5,71; 95 %), сравнен с популационния риск [13]. Дефинирането на конкретната генетична предиспозиция би спомогнало за ранното откриване на застрашените индивиди. Експресионните и епигенетични промени при рака на простатната жлеза са потенциални диагностични и прогностични биомаркери. Те са в основата на прецизираната и персонализирана медицина.

Таблица 2

	Промотира	Протектира
Червено месо [16]	+	
Наситени животински мазнини [17]	+	
Калций (млечни продукти и добавки) [18]	+	
Зеленчуци [19]		+
Соя и зелен чай [20]		+
Алкохол (над 15 гр. концентрат на ден) [21]	+	
Витамин D [22]		+
Селен [23]		+
Витамин B 12 и фолат [24]	+	



Фиг. 5

НАУЧЕН ДЯЛ

троген, както и на инсулин, витамин D и други, трябва да бъде разгледано [25].

Простатит и полово предавани инфекции

Развитието на простатит може да се дължи на множество фактори, вкл. инфекции, травми, рефлукс на урина и др. Всяко хронично дразнене води до развитието на пролиферативна възпалителна атрофия, която сама по себе си е предпоставка за развитие на простатна интраепителна неоплазия (PIN) (доказана преканцероза [26]).

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ

Епидемиологичните данни демонстрират влиянието на начина на живот върху честотата на разпространение и агресивността на простатния карцином. Превентивната медицина е интердисциплинарна, пациент-ориентирана научна област, която се фокусира върху множество фактори, влияещи върху здравето. В зависимост от нивото на въздействие тя се разделя на първична, вторична и третична профилактика.

Първична профилактика

Първичната профилактика включва всички действия, насочени към предотвратяване на взаимодействието между рисковите фактори и възприемчивия индивид. В зависимост от контингента към когото е насочена, се разделя на популационна (масова) и високорискова (индивидуална) стратегия на приложение. Препоръките за първична профилактика, на база научни доказателства, се препокриват с тези за онкогенезата като цяло:

- Поддържане на нормално телесно тегло;
- Минимизиране на мазнините от животински произход;
- Ограничаване приема на калций;
- Увеличаване приема на риба (омега 3);
- Увеличаване приема на зеленчуци (домати, броколи, соя, зелен чай);
- Избягване на тютюнопушене и лимитиране приема на алкохол;
- Своевременно лечение на съпътстващи заболявания;
- Избягване приема на хранителни добавки, особено на фолат;
- Борба със стреса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray, Freddie, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018, 68.6: 394-424.

Вторична профилактика

Вторичната профилактика представлява активен метод, насочен към ранното откриване на заболяването. Скринингът за ПК се изразява в изследване на PSA и дигитално ректално изследване (ДРИ). Европейското урологично дружество препоръчва изследването на PSA да започне на възраст 50 години (45 при наличие на фамилна обремененост) и да се преустанови при очаквана продължителност на живот под 10 години и липса на клинична изява. Тъй като мнозинството от простатните adenокарциноми водят началото си от периферната зона на жлезата, заболяването има характерна палпиторна находка, лесно установима при извършване на ДРИ. То е незаменима част от физикалното изследване на пациентите, предоставящо важна информация за размерите, формата, повърхността, консистенцията и наличието на възли и неравности, които биха могли да бъдат потенциални неопластиични огнища. Освен животоспасяваща, активната вторична профилактика се отличава с изключителна икономическа съобразност.

Третична профилактика

Насочена е към пациентите с вече изявено клинично заболяване с оглед подобряване качеството на живот като цяло. Тя включва поведение, целящо лимитиране на рецидивите, усложненията и ивалидизирането. Основната задача на третичната профилактика е свързана с предприемане на мерки за отстраняване на дълготрайните ефекти от заболяването чрез рехабилитация, трудоустройство, диспансеризация и др.

ИЗВОД

Простатният карцином е заболяване без ясна етиология, но с ясна зависимост от възрастовата група. Познаването на актуалната статистика относно разпространението, заедно със задълбочено познаване на етиологията и рисковите фактори, са незаменими инструменти в първичната профилактика на болестта. В България е приета наредба от 2010 г., с която всички мъже над 50-годишна възраст следва да бъдат профилактирани чрез изследване на PSA и преглед при уролог. Чрез извършване на стриктен скрининг и своевременен избор на подходящо терапевтично поведение може да се постигне 100 % излекуване.

2. Arnold, Melina, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European journal of cancer*, 2015, 51.9: 1164-1187.
3. Freddie, et al. Global cancer statistics 2018: Estimates of incidence and mortality worldwide.

- CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68.6: 394-424.
4. Draisma, Gerrit, et al. Lead time and over diagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009, 101.6: 374-383.
 5. Kheirandish, P., F. Chinegwundoh. Ethnic differences in prostate cancer. *British journal of cancer*, 2011, 105.4: 481-485.
 6. Okobia, Michael N., et al. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *The Prostate*, 2011, 71.10: 1054-1063.
 7. Wu, Ina, Charles S. Modlin. Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med*, 2012, 79.5: 313-320.
 8. Ferlay, J., et al. Global cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer. *Cancer Today*, 2018.
 9. Baade, Peter D.; Danny R. Youlden, Lauren J. Krnjacki. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Molecular nutrition & food research*, 2009, 53.2: 171-184.
 10. Howlader, N., et al. SEER cancer statistics review, 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016, 19.
 11. Bostwick, D. G., H. B. Burke, D. Djakiew, S. Euling, S. M. Ho, J. Landolph, H. Morrison et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004;101 (10 Suppl): 2371-2490.
 12. Al Olama, Ali Amin, et al. Risk analysis of prostate cancer in PRACTICAL, a multinational consortium, using 25 known prostate cancer susceptibility loci. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2015, 24.7: 1121-1129.
 13. Schumacher, Fredrick R., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nature genetics*, 2018, 50.7: 928.
 14. Stone, Louise. The IMPACT of BRCA2 in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 2019, 16.11: 639-639.
 15. Giovannucci, Edward, et al. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International journal of cancer*, 2007, 121.7: 1571-1578.
 16. Aronson, William J., et al. Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *The Journal of urology*, 2010, 183.1: 345-350.
 17. Venkateswaran, Vasundara, Laurence H. Klotz. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nature Reviews Urology*, 2010, 7.8: 442.
 18. Pauwels, E. K. The protective effect of the Mediterranean diet: focus on cancer and cardiovascular risk. *Med Princ Pract*. 2011; 20 (2): 103-111.
 19. Joseph, Michael A., et al. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutrition and cancer*, 2004, 50.2: 206-213.
 20. Handayani, Renita, et al. Soy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells. *The Journal of nutrition*, 2006, 136.1: 75-82.
 21. Rizos, Ch., et al. Alcohol consumption and prostate cancer: a mini review. *Exp Oncol*, 2010, 32.2: 66-70.
 22. Grant, William B., Alan N. Peiris. Differences in vitamin D status may account for unexplained disparities in cancer survival rates between African and white Americans. *Dermato-endocrinology*, 2012, 4.2: 85-94.
 23. Chan, June M., et al. Plasma selenium, manganese superoxide dismutase, and intermediate-or high-risk prostate cancer. *Journal of clinical oncology*, 2009, 27.22: 3577.
 24. Guo, Shangqi, et al. The protective effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism against prostate cancer risk: Evidence from 23 case-control studies. *Gene*, 2015, 565.1: 90-95.
 25. Michaud, Jason E.; Kevin L. Billups, Alan W. Partin. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Therapeutic advances in urology*, 2015, 7.6: 378-387.
 26. De Marzo, Angelo M., et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7.4: 256-269.

Chavdar Slavov, Radka Kaneva, Radostina Georgieva

CURRENT ETHIOPATHOGENESIS AND OPPORTUNITIES FOR THE PREVENTION OF PROSTATE CANCER

(Abstract)

Prostate cancer is the most frequent cancer diagnosis in Bulgarian men and the second most frequent cancer worldwide. It is the third leading cause of cancer-related death in men over 50 years of age. Prostate cancer incidence and mortality rates are strongly related to age with the highest incidence seen in elderly men (> 65 years of age). Because of its sparse clinical presentation in its early “organ confined stages” diagnosis relays solely on systematic testing of PSA and yearly urological checkups. The

etiology of prostate cancer remains mostly unknown compared to other prevalent diseases. Risk factors such as advanced age, ethnicity, genetic factors, and family history are considered to be most probable. Contemporary studies show that up to 42% of prostate cancer risk is due to genetic factors. Defining a specific genetic predisposition would help early detection of endangered individuals. Expression and epigenetic changes in prostate cancer are potential diagnostic and prognostic biomarkers. They are at the core of future

НАУЧЕН ДЯЛ

diagnostic precision and personalized medicine. Epidemiological data indicate a predominant role for lifestyle factors in the development of prostate cancer. Due to the diseases' slow progression lifestyle modification may represent a reasonable way to hinder prostate cancer development and limit its overall mortality rate. Although data concerning the role of specific lifestyle factors promoting prostate cancer development have often been contradictory, most of the studies show a diet rich in fruits, vegetables, and anti-oxidant micronutrients, and poor in saturated

fats and red meats, may significantly decrease risks of cancer development. A better understanding of prostate cancer etiology opens up new opportunities for prostate cancer prevention.

By performing strict screening and a timely selection of appropriate therapeutic method, we can save the lives of countless men each year.

Key words: prostate cancer, frequency, mortality, etiopathogenesis, risk factors, genetic predisposition, prevention, prevention

Correspondence address:

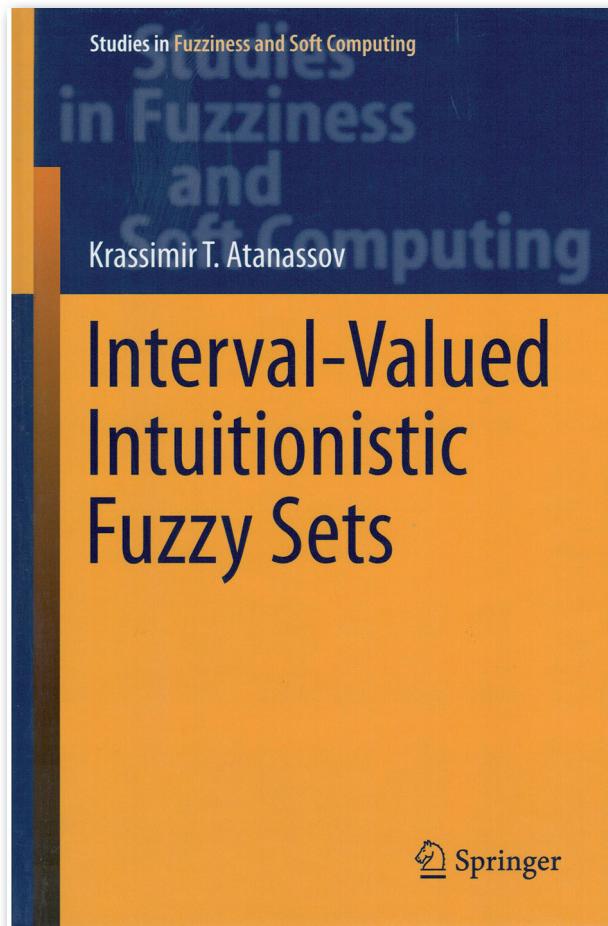
Corr. Memb. Prof. Chavdar Slavov, DSc
Urology and Andrology Clinic – Queen Joanna Hospital – ISUL
Medical University of Sofia
Prof. Radka Kaneva, DSc
Center for Molecular Medicine; Medical University of Sofia
Radostina Georgieva, DSc
1000 Sofia, Bulgaria



НОВИ КНИГИ

НОВИ КНИГИ

НОВИ КНИГИ



През 1965 г. проф. Лотфи Заде (1921 – 2017), чуждестранен член на БАН, дефинира понятието „размито множество“. През годините то стана обект на множество изследвания и приложения в различни области на науката и практиката. Няколко години след появата му се появиха и първите му разширения. Едно от тях – „интуиционистки размити множества“ (ИРМ) бе предложено през 1983 г. от Красимир Атанасов. Няколко години по-късно той и Георги Гаргов (1947 – 1996) предложиха и неговото разширение „ИРМ с интервални стойности“ (ИРМИС). Резултатите от изследванията върху ИРМИС до края на XX в. бяха описани в първата монография на автора, публикувана в престижното научно издателство Springer. Настоящата монография, отново издание на Springer, съдържа най-съществените резултати върху ИРМИС и някои от техните приложения, получени от автора през последните 20 години. Монографията е посветена на 150-ата годишнина на БАН.

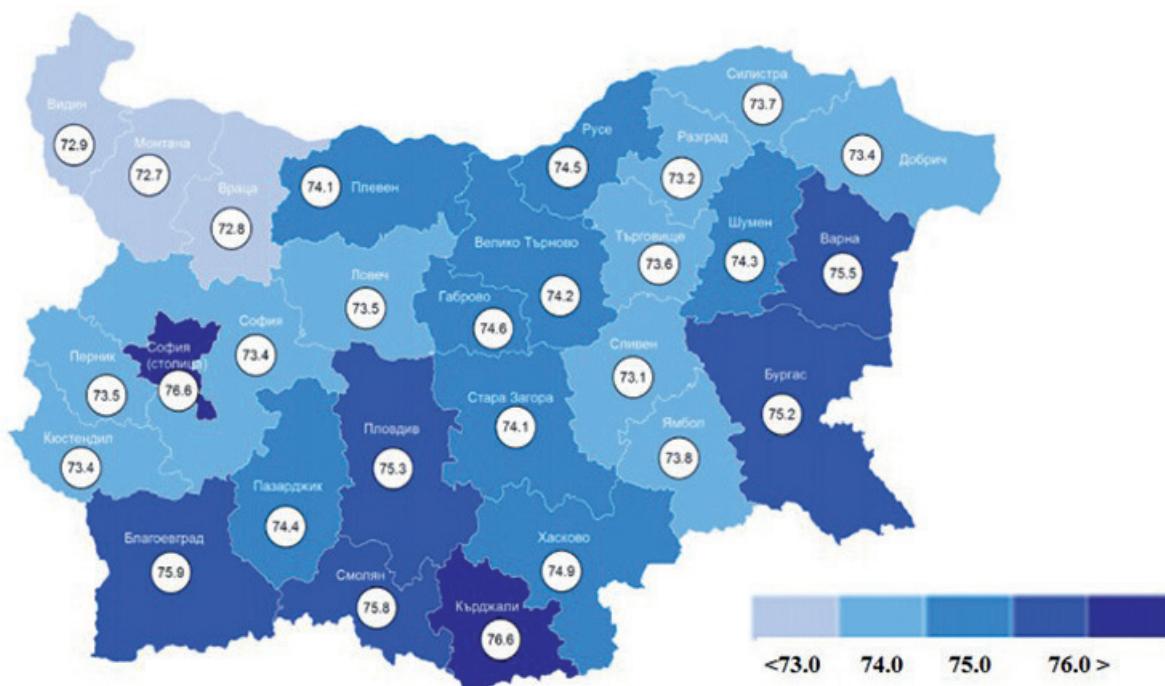
Драга Тончева

ОТ ГЕНОМА КЪМ ДЪЛГОЛЕТИЕТО¹

Дълголетието е общочовешки проблем, който вълнува всеки от нас през целия живот. В света се провеждат мащабни изследвания, които имат за цел да разгадаят тайната на дълголетието, за да се удължи живота на хората, но и нещо по-важно – да се увеличи броят на здравите дълголетници.

Средна продължителност на живота. Средната продължителност на живота в България е една от най-ниските в Европа – 74,9 години. Данните на Националния статистически институт показват, че очакваната средна продължителност на живот за родените през 2016 – 2018 г. ще бъде различна за двета пола – за мъжете прогнозата е 71,4 години, а за жените е 78,4 години, като за отделните области най-висока е за област Кърджали и за София-град (76,6 години), а най-ниска е за област Монтана (72,9 години) (фиг. 1).

Какви са тенденциите? Броят на столетниците се удвоява на всеки 10 години. Само за 200 години средната продължителност на живота се е увеличила от 40 на 80 години. От гледна точка на първите хора, които са живели средно по 20 години, ние изглеждаме почти свръхдълголетни. Според анализа, направен за 35 страни, прогнозите за родените през 2030 г. са средната продължителността на живота да бъде най-висока в Южна Корея (86,7 – 90 години), следвана от Япония, Франция, Швейцария и Испания (>80 години), а най-ниска в Македония, Сърбия и България (< 78 години). Водещите причини за повишаване на очакваната продължителност на живот са успехите на общественото здравеопазване, подобряване на здравните грижи за пациентите, превенция на сърдечносъдови и онкологични болести, ниска детска



Фиг. 1. Очаквана средна продължителност на живот на населението по области за родените през 2016 – 2018 г.

¹ Доклад, изнесен на Общоакадемичния семинар „Актуални проблеми на науката“.

смъртност, ниска честота на инцидентите по пътищата и борба с тютюнопушенето.

Всеки биологичен вид има генетична програма за планирано стареене. Ако гледаме от настоящето към миналото, геномът изглежда безсмъртен. Непрекъсната верига свързва гените, които са активни в нашия геном днес с гените на първите ни предшественици. Но ако геномът е безсмъртен, защо тялото ни умира? Животът на планетата ни се развива от 4 млрд. години и за тези години гените не са се загубили, докато за някакви си 7 – 8 десетилетия оставяваме и умираме. Стареенето е под контрола на много гени. Стареенето е повече или по-малко влошаване на функциите на много органи и системи. Всеки ген, който влияе на функционирането на някои от тези системи, може да предизвика стареене.

Един от най-дискутираните въпроси е дали има биологична граница за продължителността на живота. Известно е, че рискът за смърт нараства експоненциално. Но има оживени дискусии за това, което се случва след определена възраст. Елизабета Барби от Института по статистика в Рим публикува оригинални данни за 3836 жители на Италия на възраст 105 години (родени 1896 – 1910 г.). Резултатите показват, че рискът за смърт след ултразлатните 105 години става постоянен (50 %) и достига „плато на смъртност“ за всяка следваща година. Това навежда на еретичната мисъл, че няма праг на смъртност [1].

Дълголетието зависи както от генетични фактори, така и от фактори на околната среда [2]. Българският геномен проект за столетници, озаглавен „Характеризиране на гени за дълголетие чрез геномно и таргетно секвениране“, стартира през 2017 г. с цел да бъдат определени генетични фактори за предразположеност към дълголетие при български столетници чрез изследване на техните геноми/екзоми с цялостно геномно секвениране (WGS) и цялостно екзомно секвениране (WES). Изследването на генома на столетници има потенциал да определи генетични фактори, свързани със здравето, и да разшири възможности за контрол върху живота на хората.

Постигането на такава цел изисква предварително да познаваме българския референтен геном. Като учен имах професионалното щастие да работя със световноизвестни учени в областта на геномиката като проф. Юсуке Накамура, директор на Токийския човешки геномен център и на Департамента по медицина на Университета в Чикаго, проф. сър Майкъл Оуен, директор на Изследователския център по невропсихиатрична генетика и геномика в Университета в Кардиф, проф. Антонио Торони, директор на департамента „Наука за живота“ в Университета Павия, проф. Дейвид Карамели, директор на Департамента по биология и антропология във Флорентинския университет, проф. Андреас Метспалу, ръководител на Катедра по биотехнологии на

Университета в Тарту и проф. Гуидо Саутер, ръководител на Департамента по патология в Хамбург-Епендорф. Като учен имам късмета да живея и работя във време, определено като постгеномна ера, време славно за моята област с разработване и прилагане на нови революционни технологии за секвениране на човешкия геном, разкриване на рискови варианти за развитие и предразположеност към заболявания, както и на добри варианти, които ни предпазват от болести и помагат за дълголетието.

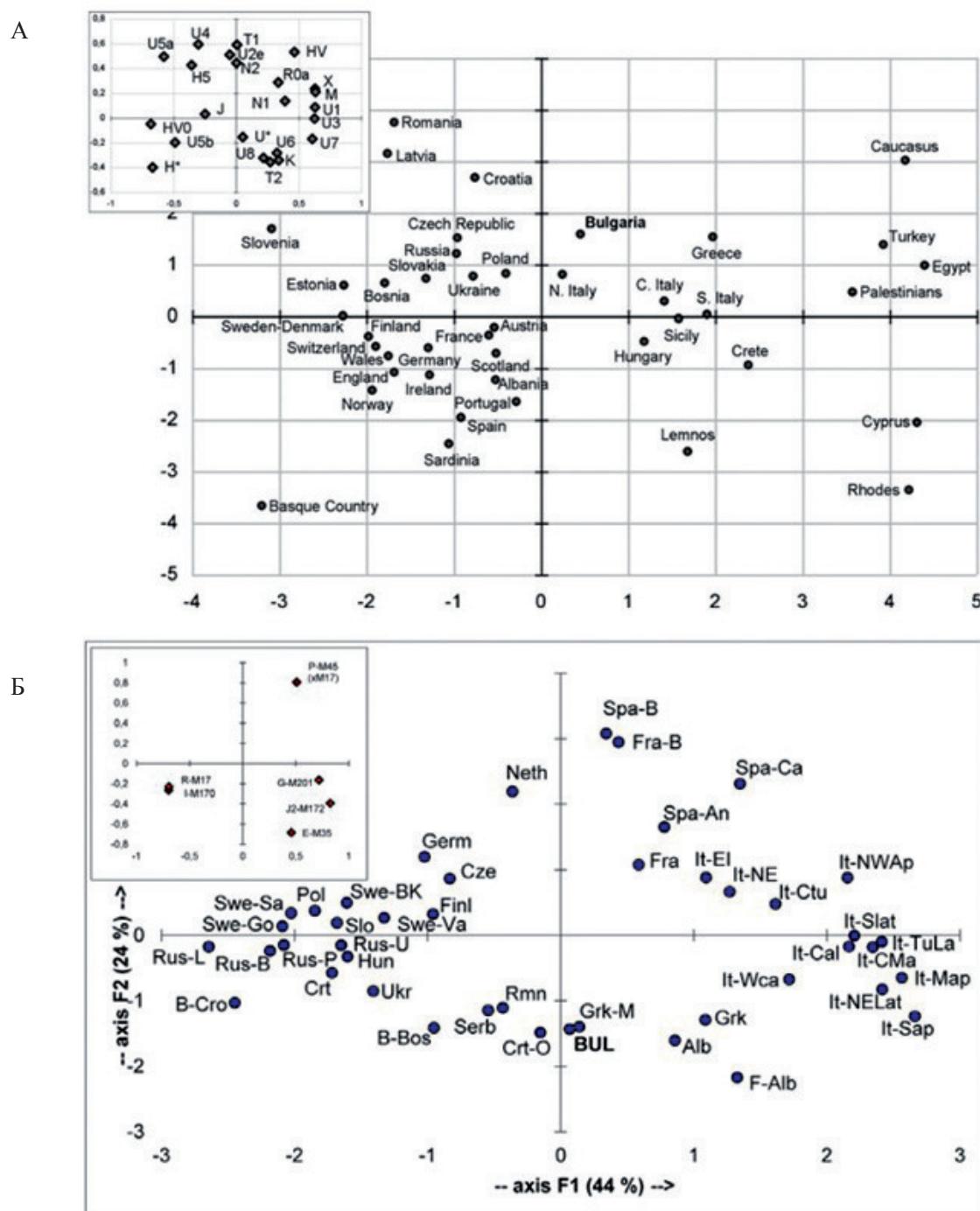
Фактори на средата. Среците ни с българските столетници, които се съгласиха доброволно да дарят биологични пробы за реализиране на проекта, бяха вълнуващи и оставиха дълбоко впечатление в нашия изследователски екип. Броят им в България е малък – 210 на 7 000 000, затова дълголетието може да се разглежда като рядък феномен. То се дължи на взаимодействие на фактори на средата, които са по-важни в средната възраст и на генетични фактори, които са по-важни след 90 години. Относителният дял на генетичните компоненти за дълголетието е 15 – 40 % и това са наследствени фактори, които намаляват риска за болести.

Проведените от нас интервюта с българските столетници показваха, че техният хранителен режим не се различава от типичния за българската популация и не съдържа специфични компоненти – само 2 % са вегетарианци, те не се лишават от солени и сладки храни, и от животински мазнини, въздържат се от алкохол (63 %) в сравнение с общата популация (31 %) по данни на НСИ. Едва 7 % са нередовни пушачи, докато 30 % е популационната честота на пушачите в България. Те заявяват, че имат висока или умерена физическа активност. Характеризират се с нормостеничен хабитус, което потвърждава, че затъсяването е рисков фактор за дълголетие. Друга особеност на почти всички дълголетници е изразеното позитивно мислене, запазени когнитивни функции и памет. Силно впечатление прави високата фамилна честота на дълголетници (76 %), което разкрива ролята на генетични фактори за продължителността на живота [3].

Генетични фактори за дълголетие. Геномните проучвания на столетници са богат източник на медицински знания. Фактът, че дълголетниците са достигнали до възраст над 100 години, означава, че геномът им, от една страна, е лишен от патогенни варианти и, от друга, че те носят определени протективни алели срещу различни рискови фактори от околната среда. Поради това геномът на един столетник се приема за „златен стандарт“ за здраве и дълголетие. Данните от цялостно геномно/екзомно секвениране ни дават възможност да разгадаем някои тайни на човешката физиология и патофизиология. Популациите се различават по геномни характеристики и вероятно столетниците в Америка имат по-различни адаптивни механизми от дълголетниците в Европа.

Геном на българите. За да се използва генетичната информация на дълголетниците, трябва да имаме данни за геномите на българите на популационно ниво – т.нар. референтен геном, с които да се сравнява геномът на столетниците. Първото популационно генетично проучване на съвременните българи публикувахме през 2012 г. [4]. Вариантите в контролния район на mtДНК, която се предава по майчина линия, се характеризират като цяло с

висока честота на западноевразийски хаплогрупи и позиционират България в междинно положение между източноевропейското и средиземноморското население. Докато средиземноморското наследство би могло да се приписва на траките, коренно то население, което първо е обитавало Балканите, вероятно източният принос се дължи на прабългарите с произход от Близкия изток и славяните, мигриращи от Североизточна Европа (фиг. 2А).



Фиг. 2. Сравнителен PCA анализ на mtDNA хаплогрупи (А) и Y-хромозомни хаплогрупи (Б) между българска и други европейски популации

Следващата година публикувахме статия, в която е направен анализ на структурата и произхода на българския бащин генен пул. Показахме, че генофондът при съвременните българи по Y-хромозомата е представен предимно от западноевразийски хаплогрупи ~ 60 % (E-V13, I-M423, R-M17). Хаплогрупи, често срещани в Близкия изток и в Югозападна Азия, са съответно 19 % (J и G) и 5 % (R-L23). Хаплогрупи C, N и Q, отличителни за алтайските и средноазиатските тюркоезични популации, се срещат с пренебрежима ниска честота (1,5 %) (фиг. 2Б) [5].

Геномът ни е наследен от нашите предшественици, затова освен съвременни българи популационно генетичните проучвания включват и анализ на древни преби от население, живяло по нашите земи. Изследвана е митохондриална ДНК на тракийски преби (III – II хилядолетие преди Христа) от Берекетска могила, Габрова могила и Шекерджа могила. Проучването има уникален характер, тъй като е направено чрез цялостно геномно секвениране за разлика от предишни изследвания само на фрагменти от древни преби. Тракийският геном е представен предимно от западноевразийски хаплогрупи и отразява географското положение на траките между Източна Европа и Средиземноморието. Това геномно изследване по своята значимост има стойността на тракийското съкровище, защото никой до този момент не е анализирал генетичните варианти на траките, обитавали нашите земи. Изследването разшири познания-

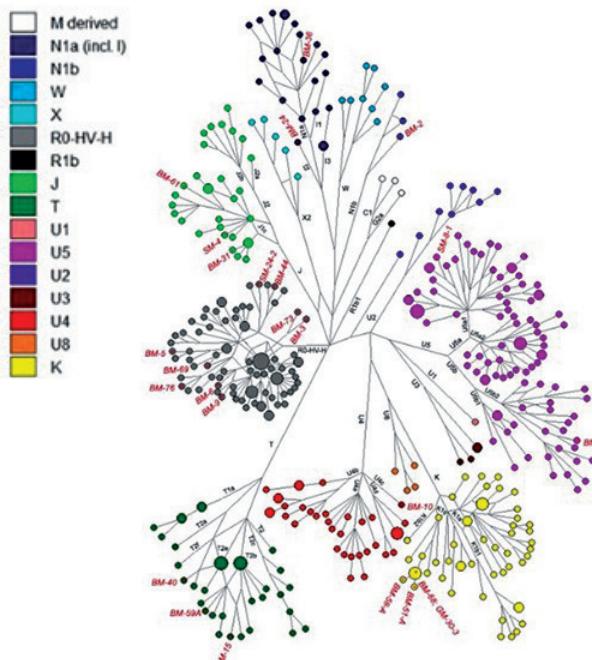
та за древните цивилизации от бронзовата епоха (фиг. 3) [6]. Древните (proto-) българи са приемани за тюркско население, но доказателствата не включваха анализ на древна митохондриална ДНК (mtDNA). За да запълним тази празнота, ние изследвахме човешки останки от VIII – X в. сл.Хр., от три некропола в България: Ножарево, манастира Мостич и Туховище. Филогенетичният анализ на древните ДНК проби, извлечени от зъби, идентифицира хаплогрупи в mtDNA, открити в днешното европейско и западноевразийско население. Нашите резултати предполагат западноевразийски произход по майчина линия на прабългарите. Те доказваха генетично сходство на прабългарите със съвременните българи и добавиха нови данни към познанията за европейската генетична еволюция [7]. Славяноезичните популации са най-многобройната етнолингвистична група в Европа. Данните за честотите на хаплогрупи в mtDNA и Y-хромозома показват, че западните и източните славянски групи, от една страна, и южните славяни, от друга, се държат като отделни групи. Това показва, че в славянското езиково единство има голямо генетично разнообразие и че те не споделят съществено общо генетично потекло [8].

При международно изследване на геноми от 125 различни страни, включително и на българи с наше участие, са определени глобални различия между тях, които могат да се ползват за стратификация на популациите. България е поставена върху световната геномна карта и нейната позиция съответства на географското ѝ местоположение (фиг. 4).

Доказано е, че човешкият геном се характеризира със 7 % вариабилност в резултат на копийни варианти на гените [9]. При геномни анализи на 3112 индивиди от 16 европейски страни, включително българи, е определена геномната карта на Европа, която има триъгълна форма (фиг. 5).

България е позиционирана вляво от центъра на тази геномна карта [10]. Извършен е сравнителен анализ между геномите на пет европейски популации: българи, шотландци, ирландци, шведи и португалци. Определени са локусите с най-големи разлики между тях по отношение на гени за цвет и пигментация на косата (*HERC2*, *EXOC2*, *IRF4*), ген за лактаза (*LCT*), гени, участващи в метаболизма на NAD и в гени за имунитета (*HLA* и *TLR10*, *TLR1*, *TLR6*). Най-интригуващо различие показва генът *FOXP2*, който играе роля за развитието на речта [11].

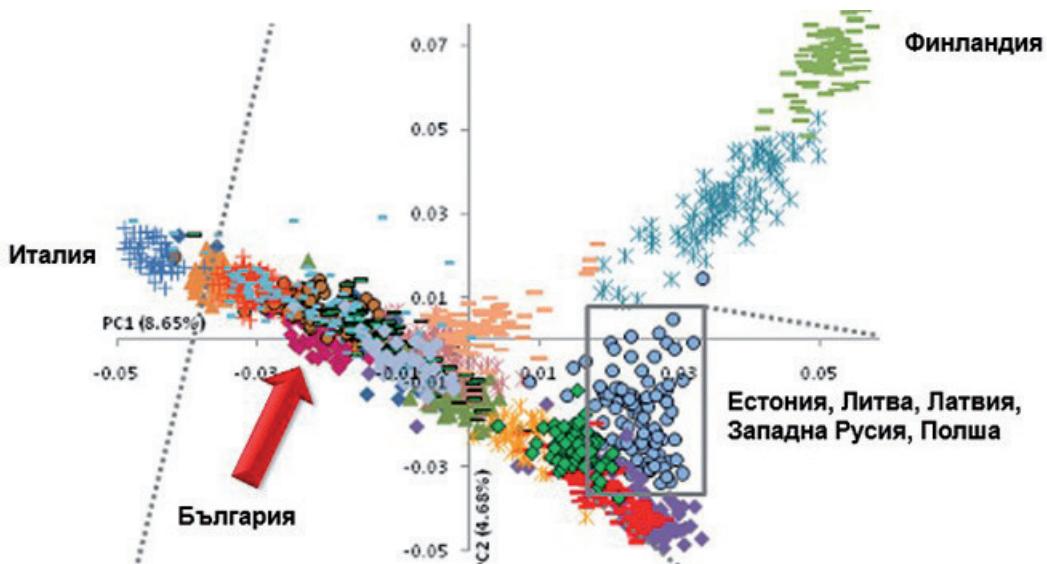
Екзам на български столетници. Изследването е проведено чрез сравнителен анализ на екзоми на случаи/контроли. Като контроли използвахме ДНК проби от българи, млади лица на средна възраст 21 години, тъй като те са преминали през болестите на детската възраст, но все още могат да развият болести, свързани с условията на живот, или болести на средната и по-късната възраст. Чисто статистически, те имат малък шанс да до-



Фиг. 3. Мрежа на филогенетичните връзки между изследваните тракийски пробы и древни референтни данни



Фиг. 4. Геномна карта на света и позиция на България



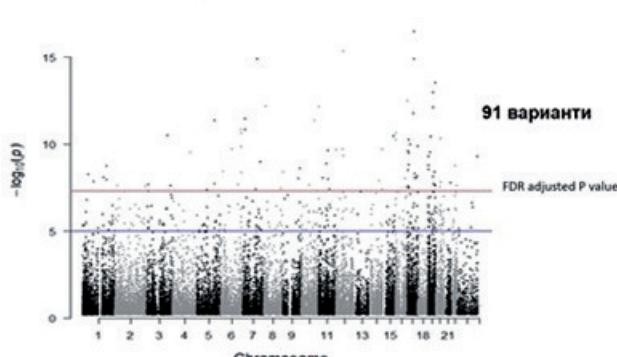
Фиг. 5. Геномна карта на Европа

живеят до екстремно късна възраст. Анализът на суровите данни от екзомното секвениране е извършен чрез използването на различни публично достъпни програми и алгоритми. Общият брой варианти при столетници/контроли е 89,810, а коефициентът на корелация е $KK=0,97$. Значимостта на разликите в честотите на вариантите между български столетници и контроли е визуализирана с Manhattan plot – 91 варианта показваха най-значими разлики. Те нямат еднозначно влияние върху дълголетието – част от вариантите са с честота значително по-висока при български столетници в сравнение с български контроли и бяха определени като „позитивни“, асоциирани с дълголетието.

Те вероятно са „добри варианти“, които ни предпазват от болести. Други варианти имат значително по-ниска честота при столетниците в сравнение с контролите, тях определяме като „негативно асоциирани“ (фиг. 6).

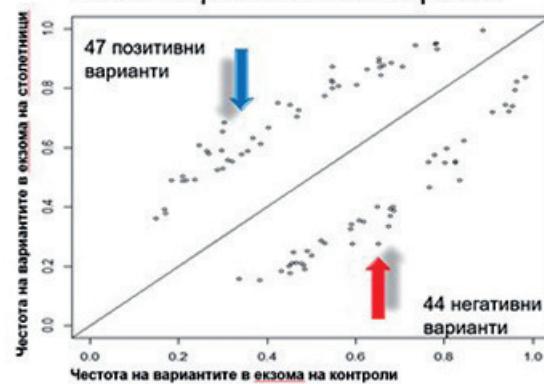
Важна част от проучването е свързана с анализ на функцията на гени с позитивни варианти в достъпните бази данни и литература. Позитивните варианти са полиморфизми, т.е. не са рискови алели, но биха могли потенциално да играят определена роля за асоциираност с дълголетието. Четири от 47 позитивни варианта, номинирани за дълголетие, са много интересни, тъй като те са в нови гени, участващи в молекулни пътища, асоциирани с дълголетие:

Manhattan plot - разлики в алелните честоти



(a)

Най-сигнификантни SNPs варианти



(б)

Фиг. 6. (а) Разлики в алелните честоти между столетници и контроли, визуализирани с Манхатън плот; (б) Най-сигнификантни SNPs варианти между двете изследвани групи

rs2526374 в RNF43. Генът е негативен регулатор на важен WNT сигнален път, който участва в клетъчната пролиферация, тъканната хомеостаза и поддържане на стволовите клетки при възрастни. WNT пътът пренася сигнали от клетъчната повърхност към ядрото и функционира в ембриогенезата, а при нарушения и в туморогенезата.

rs956868 в WNK1. Генът кодира серин/трононин киназа, която е ефектор на инсулин/IGF-1 сигнализиране, път който е включен в регулиране на процесите на стареене на много организми. Нещо повече, WNK1 модулира активността на транскрипционен фактор FOXO4, който е продълголетен ген.

rs2276362 в NADSYN1. Алгоритмите за сплайнинг прогнозират, че инtronният вариант в гена би нарушил консенсусната граница между екзоны 3 и 4. Този ген регулира метаболизма на NAD⁺, който е важен кофактор, участващ в удължаване живота в някои моделни организми. Той има съществена роля за функцията на FOXO3A, който се експресира при стрес (метаболитен, оксидативен, намален инсулин или растежни фактори), взаимодейства със съвкупност от гени, свързани с протекция на клетките и стареене, при здрави индивиди намалява риска от диабет тип 2, сърдечносъдови заболявания, рак, неврологични болести. Този генен кълстър се определя като „генна фабрика за дълголетие“.

rs75803132 в MAPKAPK5. Генният продукт е тумор-супресор, който също е свързан с FOXO3-индуцирано дълголетие и фосфорилиране на p53.

Данните разкриват нови страни от комплексната генетична определеност на дълголетието и добавят нови гени, които биха могли да послужат като потенциални мишени за предотвратяване или за лечение на свързания с възрастта физиологичен упадък. Гените, съдържащи нови варианти за дъл-

голетие, са свързани с основни подмрежи на гени за дълголетие, които общо се характеризират като „геронтом“.

Международната база данни LongevityMap включва >2800 генетични варианта за дълголетие, за които има противоречиви данни в различни популации. Тези варианти бяха проверени в българските пулове столетници/контроли и са открити общо 216 варианта (7,6 %). От тях 22 варианта са определени като „позитивни“, а други 24 като „негативни“ варианта. Функционалното значение на гените, които съдържат позитивни/негативни варианти, беше изследвано с помощта на уеббазирана платформа REACTOME (2018). Тя използва разнообразни стратегии за интерпретиране на статистически данни и определя силата на доказателствата за връзка между молекулни пътища и фенотипи. Анализите с тази платформа показват за първи път при човека, че свърхпредставените молекулни пътища, съдържащи гени с позитивни варианти, принадлежат към експресионна/транскрипционна мрежа с водеща роля на TP53, взаимодействащи с други гени (ATR, FANCD2, BAX, BRIP1). Негативни варианти за дълголетие принадлежат към мрежата за пренос на сигнали [12]. Craig Venter установява, че удължаване живота на моделни организми може да се постигне чрез модификации на различни сигнални пътища и транскрипционни фактори.

Рискови генетични варианти за здравето. Откриването на рискови варианти, водещи до намалена преживяемост, е основен приоритет на медицината. Определянето на генетичния товар в генома, който отключва тежки болести, обединява усилията на учени в глобален мащаб. Изследванията показват, че поколенията на столетници са по-здрави и живеят 8 – 14 години по-дълго и по-рядко боледуват. Най-честите болести на въз-

растните, завършващи фатално, са психиатрични, неврологични, сърдечносъдови и онкологични, а в последно време голям проблем за медицината е затъняването, което води до тежки здравни последствия.

След приключване на човешкия геномен проект в постгеномната ера настъпи промяна в начина, по който се провеждат научните изследвания. Важно е да се разбере защо глобализацията създава голямата наука. Големите бази данни и големите бази знания се генерират от мощни международни консорциуми, които имат капацитет да извършват невижданни по машаб геномни анализи и да достигат до нови познания за молекулни механизми на болестите при човека. През 2003 г. в Катедрата по медицинска генетика беше създадена една от най-големите в света ДНК банка на 1826 триоси – болни от шизофрения или биполярна психоза и техните родители, финансирана от международни организации. Данните от цялостното екзомно секвириране на българските триоси са включени в големите базите данни dbGaP (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/study.cgi?study_id=phs000687.v1.p1) и gnomAD_exome_NFE, които се използват от изследователи от цял свят за сравнителни анализи. Този богат извор на данни послужи за включването ни в едни от най-изявените международни геномни екипи като: The International Schizophrenia Consortium (2008 г.); The Schizophrenia Psychiatric Genomic Consortium (2013 г.); Brainstorm Consortium (2017 г.) и в най-големия геномен европейски проект „1+МГ (2018 г.)“. Резултатите на консорциумите са публикувани в елитни списания и разкриха общи и редки генетични варианти; CNV; гени, функциониращи в мозъка; нови шизофрени локуси; пътища за адхезия на невроните; МНС и риск за шизофрения и много други.

Защо се насочихме към търсене на рискови алели в здрави лица? Ранното откриване на носителство на рискови варианти в млади индивиди, които предразполагат към болести на възрастните може да помогне за опазване на тяхното здраве.

Коронарната болест на сърцето е основна причина за заболеваемост и смъртност в Европа и се причинява от атеросклероза. Две публично достъпни бази данни бяха използвани като източник на 2025 варианта, свързани с коронарна болест на сърцето (Ensemble/DisGeNet). При преглед в нашите пулове бяха намерени 158 варианта. С ToppGene платформата са приоритизирани 9 статистически значими свръхпредставени пътища за метаболизъм на липиди, липопротеини, фолат, витамини и кофактори, липиден транспорт, хемостаза, метаболизъм на хомоцистеина. Пет варианта имат значително по-ниска честота в столетници и са номинирани за асоцииране с коронарна болест на сърцето – rs5443 in *GNB3*; rs693 in *APOB*; rs1801131 and rs1801133 in *MTHFR*; rs174546 in *FADS1*.

Онкологични болести могат да бъдат наследени при герминативни мутации в туморни супресорни гени (TSGs). Три публично достъпни бази данни (TSGene, UNIPROT и DisGeNet) бяха използвани за съставяне на списък с варианти в TSGs. В данните от пуловете на български столетници контроли открихме голям брой варианти в тумор-супресорни гени, но нито един не достигна до номинация за рисков вариант [13].

Болестта на Алцхаймер при ранно начало (< 65 години) може да се дължи на мутации в гените *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* или други гени, които са наследени от родителите. Това е фамилна форма на болестта. От DisGeNet базата данни са извлечени 1930 варианта, асоциирани с болестта. От тях в българския пул на млади индивиди е определен рисков алел в *APP* гена (rs63750264), асоцииран с ранна форма на Алцхаймер и 4 варианта в гените *PLD3* (rs145999145), *HTRA2* (rs72470545), *SORL1* (rs2070045) и *APOE* (rs429358), асоциирани с късни прояви на болестта. Генът *APOE* алел e4 е проучен широко като рисков фактор, който повишава риска за развитие на болест на Алцхаймер в късен стадий. Той е открит само при нашите контроли. Продуктът на гена *APOE* е протеин, който се комбинира с липиди и образува липопротеини, отговорни за опаковането на холестерола и други мазнини и пренасянето им през кръвния поток. Поддържането на нормални нива на холестерол е от съществено значение за предотвратяване на нарушения, които засягат сърцето и кръвоносните съдове (сърдечносъдови заболявания), включително сърден удар и инсулт. Добрата новина е, че този вариант има по-ниска честота у нас в сравнение с други популации.

Наднорменото тегло и затъняването са сериозен медицински проблем, тъй като са рисков фактор за диабет тип 2, сърдечносъдови заболявания и рак. От 811 варианта, включени в базата данни DisGeNET, асоциирането със затъняване само 17 % са открити в българските пулове. С платформата ToppGene са определени три свръхпредставени молекулни пътища: GPCR лиганд свързващ път, G алфа (и) сигнализиране на събития и път от клас A/1 (Rhodopsin подобни рецептори). 7 варианта имат значима роля за GPCR рецепторите, които в момента се разработват най-усилено като молекулни мишени за създаване на лекарства за лечение на мигрена, главоболие, депресия, метаболитни нарушения – затъняване. Изследването хвърли нова светлина върху генетичната етиология на затъняването, което е от съществено значение за разработването на специфични за популацията терапии на затъняването.

От общо 34 000 варианта, получени от международни бази данни като асоциирани с тежки заболявания при възрастни, здравите млади индивиди от нашето изследване носят определен брой рискови варианти за коронарна болест, Алцхаймер, метаболитни болести.

Персонализирана медицина. Геномиката ще промени начина, по който живеем и се храним, по който използваме физическата и умствената си активност, за да съхраним здравето и живота си. Но големите ни надежди са свързани с персонализираната медицина. Медицината днес извършва контрол върху болестите със стандартно лечение. Персонализираната медицина е революционна промяна в развитието на здравеопазването и има за основна цел превенция на тежки болести и индивидуализирано лечение. Ние стоим пред прага на важни открития в геронтомиката. Няма съмнение, че нашите познания ще се променят неимоверно в следващите години. Геномната революция предостави реални възможности да се постигне превенция на здравето, да се открива предразположеност към болести в здрави лица, вместо да се чака болестта да се развие, когато ще бъде трудно да се лекува успешно. Изследването на генома дава реален шанс на всеки за намаляване на заболеваемостта, тъй като рис-

кът зависи и от факторите на средата, които могат да бъдат контролирани.

ДНК може вече да се ползва за предикция на дълголетието при всеки отделен човек. Желанието на всеки е да достигне до дълбока старост, но също така е съществено дълголетникът да има здравословен живот.

Ключът към дълголетието включва: предпазване от токсични въздействия, здравословно хранене, активен живот, сън, редукция на стреса. Биологичните аспекти на дълголетниците са добре характеризирани – нисък body mass index (BMI), ниско съдържание на мазнини в тялото, ниски плазмени нива на триглицериди, ниско ниво на оксидативен стрес, висока инсулинова чувствителност, високо плазмено ниво на активен IGF-1. Важна роля в бъдеще ще играе превантивната медицина: изследване за носителство на рискови генетични фактори, за да се определи пресимптоматично рисък за болести на възрастните и провеждане на скрининг за ранна диагноза и ефективно лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbi, E., F. Lagona, M. Marsili, J. W. Vaupel, K. W. Wachter. The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers. *Science* 2018; 360 (6396), 1459-1461.
2. Serbezov, D., L. Balabanski, S. Hadjidekova, D. Toncheva. Genomics of longevity: recent insights from research on centenarians. *Biotechnology and Biotechnological Equipment* 2018; 32 (6): 1359-1366.
3. Михайлова, М., В. Дамянова, Л. Балабански, Д. Сербезов, О. Антонова, С. Караканак-Янкова, Д. Нешева, З. Хамуде, Р. Станева, Др. Николова, С. Хаджидекова, Д. Тончева. Роля на фактори на средата при дълголетие. – Социална медицина, 2017, 4, 11-14. [Mihaylova, M., V. Damyanova, L. Balabanski, D. Serbezov, O. Antonova, S. Karachanak-Yankova, D. Nesheva, Z. Hamude, R. Staneva, Dr. Nikovolova, S. Hadzhidekova, D. Toncheva. Rolya na faktori na sredata pri dalgoletie. – Sotsialna meditsina, 2017, 4, 11-14].
4. Karachanak, S., V. Carossa, D. Nesheva, A. Oliviera, M. Pala, B. Kashani, V. Grugni, V. Battaglia, A. Achilli, Y. Yordanov, A. Galabov, O. Semino, D. Toncheva, A. Torroni. Bulgarians vs other European populations: a mitochondrial DNA perspective. *Int J Legal Med* 2012; 126: 497-503.
5. Karachanak, S., V. Grugni, S. Fornarino, D. Nesheva, N. Al-Zaheri, V. Battaglia, V. Carrosa, Y. Yordanov, A. Torroni, A. Galabov, D. Toncheva, O. Semino. Y-chromosome diversity in modern Bulgarians: new clue about their ancestry. *Plos ONE* 2013; doi.org/10.1371/journal.pone.0056779.
6. Modi, A., D. Nesheva, S. Sarno, S. Vai, S. Karachanak-Yankova, D. Luiselli, E. Pilli, M. Lari, C. Vergata, Y. Yordanov, D. Dimitrova, P. Kalcev, R. Staneva, O. Antonova, S. Hadjidekova, A. Galabov, D. Toncheva & D. Caramelli. Ancient human mitochondrial genomes from Bronze Age Bulgaria: new insights into the genetic history of Thracians. *Scientific Reports* 2019; 9, Article number: 5412.
7. Nesheva, D., S. Karachanak-Yankova, M. Lari, Y. Yordanov, A. Galabov, D. Caramelli, D. Toncheva. Mitochondrial DNA Suggests a Western Eurasian Origin for Ancient (Proto-) Bulgarians. *Hum Biol* 2015; 87 (1): 19-28.
8. Karachanak-Yankova, S., D. Nesheva, D. Toncheva, A. S. Galabov. The Uniparental Genetic Landscape of Modern Slavic Speaking Populations. *Scientific Research* 2017; 7 (4), 318-332.
9. Sudmant, P.H., S. Mallick, B. Nelson, F. Hormozdiari, N. Krumm, J. Huddleston, B. Coe, C. Baker, S. Nordenfelt, M. Bamshad, L. Jorde, O. Posukh, H. Sahakyan, W. Watkins, L. Yepiskoposyan, M. Abdullah, C. Bravi, C. Capelli, T. Hervig, J. Wee, C. Tyler-Smith, G. van Driem, I. Romero, A. Jha, S. Karachanak-Yankova, D. Toncheva, D. Comas, B. Henn, T. Kivisild, A. Ruiz-Linares, A. Sajantila, E. Metspalu, J. Parik, R. Villem, E. Starikovskaya, G. Ayodo, C. Beall, A. Di Rienzo, M. Hammer, R. Khusainova, E. Khusnutdinova, W. Klitz, C. Winkler, D. Labuda, M. Metspalu, S. Tishkoff, S. Dryomov, R. Sukernik, N. Patterson, D. Reich, E. Eichler. Global diversity, population stratification, and selection of human copy-number variation. *Science* 2015; 349 (6253): aab3761. doi: 10.1126/science. aab3761.
10. Nelis, M., T. Esko, M. Reedik, A. Zimprich, A. Zimprich, D. Toncheva, S. Karachanak, T. Piskáčková, I. Balaščák, L. Peltonen, E. Jakkula, K. Rehnström, M. Lathrop, S. Heath, P. Galan, S. Schreiber, T. Meitinger, A. Pfeuffer, H. Wichmann, B. Melegh, N. Polgár, D. Toniolo, P. Gasparini, P. D'Adamo, J. Klovins, L. Nikitina-Zake, V. Kučinskas, J. Kasnauškienė, J. Lubinski, T. Debnik, S. Limborska, A. Khrunin, X. Estivill, R. Rabionet, S. Marsal, A. Julià, E. Stylianou, S. Antonarakis, C. Borel, H. Attar, M. Gagnebin, M. Macek, M. Krawczak, M. Remm, A. Metspalu. Genetic Structure of Europeans: A View from the North-East. *Plos ONE* 2009, doi. org/10.1371/journal.pone.0005472.

11. Moskvina, V., M. Smith, D. Ivanov, D. Blackwood, D. StClair, C. Hultman, D. Toncheva, M. Gill, A. Corvin, C. O'Dushlaine, D. Morris, N. Wray, P. Sullivan, C. Pato, M. Pato, P. Sklar, S. Purcell, P. Holmans, M. O'Donovan, M. Owen, G. Kirov. International Schizophrenia Consortium. Genetic differences between five European populations. *Hum Hered.* 2010; 70 (2): 141-149.
12. Serbezov, D., L. Balabanski, S. Karachanak-Yankova, R. Vazharova, D. Nesheva, Z. Hammoudeh, R. Staneva, M. Mihaylova, V. Damyanova, O. Antonova, D. Nikolova, S. Hadzidekova, D. Toncheva. POOL-SEQ Study of Bulgarian Centenarians Highlights the Relevance for Human Longevity of Gene Expression Pathways. *J Aging Science* 2019; 7 (3): No:1000208.
13. Сербезов, Д., Л. Балабански, Д. Николова, С. Хаджидекова, Р. Станева, С. Караканак-Янкова, М. Михайлова, В. Дамянова, Г. Антов, Р. Въжарова, Д. Тончева. Варианти в гени, свързани с онкогенеза и сърдечносъдови заболявания при суперстолетници. – Съвременна медицина, 2018; 1: 3-9. [Serbezov, D., L. Balabanski, D. Nikolova, S. Hadzidekova, R. Staneva, S. Karachanak-Yankova, M. Mihaylova, V. Damyanova, G. Antov, R. Vazharova, D. Toncheva. Varianti v geni, svrzani s onkogeneza i sardechnosadovi zabolyavania pri superstoletnitsi. – Savremenna meditsina, 2018; 1: 3-9].

Draga Toncheva FROM GENOME TO LONGEVITY

(Abstract)

The exomes of centenarians should be devoid of pathogenic variants. Comparing their exomes to those of healthy young individuals can thus aid identify risk variants associated with age-related conditions. Whole-exome sequencing was performed on a DNA pool set up of Bulgarian centenarians and a pool of healthy young controls (mean age 21.9 years). Our results show that many genes contain variants associated with longevity in Bulgarian centenarians. Yet, the variants replicated in Bulgarian centenarians are only a fraction of the variants listed in the LongevityMap database. Four variants in novel genes

were nominated to be associated with longevity, based on their functional role in well-characterized and replicated molecular pathways: WNT signalin, Insulin, IGF, and the “longevity gene factory” FOXO. These pathways are part of the expression-transcriptional network. The healthy subjects studied were also screened for the presence of risk variants for Alzheimer’s disease, coronary heart disease, and obesity.

The Bulgarian centenarians project was funded by the National Science Fund of Bulgaria, contract number DN 03/7/18.12.2016.

Correspondence address:
 Corresponding Member of BAS
 Draga Toncheva
 Medical University of Sofia
 2 Zdrave Str.
 1431 Sofia, Bulgaria
 E-mail: dragatoncheva@gmail.com

Нигяр Джафер**РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ –
ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ЗА МЕДИЦИНСКАТА НАУКА
И ОБЩЕСТВЕНОТО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ****ВЪВЕДЕНИЕ**

Редките болести се оказаха едно от най-сериозните предизвикателства в научен и обществен аспект през последните няколко десетилетия. Независимо че засягат под 5 души на 10 000 население, поради големия брой болести (над 7000 в настоящия момент) те обхващат над 30 млн. души в ЕС, което ги прави социалнозначима група болести със сериозно отражение върху глобалната икономика, здравните системи и публичните ресурси.

„Инвестирането в набор от икономически ефективни и приложими интервенции в борбата с неинфекциозни заболявания (генетични и генетични предразположения, обект на прецизната медицина) би:

- Предотвратило 8,1 милиона преждевременни смъртни случая;
- Генерирало 350 млрд. долара от икономически растеж между 2018 и 2030 г.“ [8].

Диагностирането и лечението на редките болести изискват сериозен технологичен и финансов ресурс.

Генетичните и геномните изследвания са в основата на напредъка в диагностиката и лечението на редките болести през последните десетилетия, защото над 80 % от т.нар. редки болести са генетични. Смисълът от резултатите от провежданите геномни изследвания е те да могат незабавно да се транслират за целите на здравеопазването при превенция, диагностика, оценка на риска и прецизиране на лечението. Генетичните изследвания и най-вече геномните изследвания на група гени или на всички гени са инструментът за въвеждане на прецизна медицина. Без генетика няма прецизна медицина.

Т.нар. прецизна медицина е изключително перспективен и стратегически в дългосрочен план подход в световното здравеопазване. Прецизната медицина включва превенция, профилактика, индивидуализирано лечение, реабилитация, дългосрочна грижа за пациента и семейството му въз основа на геномни характеристики, начин на живот, фактори на средата, социален статус. Прецизната медицина предполага лечение, насочено към конкретния пациент на базата на биомаркери (ДНК,

протеини, метаболити), клинични данни, данни за фамилна обремененост, психосоциални характеристики, които отличават конкретния пациент от други с подобни клинични прояви. Пред прецизната медицина има друг тип проблеми, свързани с непрекъснато променящата се класификация на болестите, свързана с огромния брой на генните варианти, както и от необходимостта от по-информационни биомаркери (ДНК, РНК, протеини, метаболити и др.). Това поставя въпроса за централизираното събиране и обработката на огромни масиви от данни от генетично и клинично естество. Крайната цел е коректен, безпристрастен клиничен резултат [3].

С развитието на медицинската наука и технологиите, респективно на прецизната медицина, пациентите очакват ефективна профилактика, точна и навременна диагностика, добра прогноза и ефикасно лечение за своето заболяване, без да се интересуват дали то е в рубриката „редки болести“ и колко струва тяхното лечение на системите на обществено здравеопазване. За медицинските специалисти и здравните системи е важен балансът между индивидуалната нужда с управлението на цялостната система. Фармацевтичната индустрия от своя страна очаква стимули за търсене на нови лекарства. Поради факта, че се касае за малко на брой случаи от определена нозологична единица, работата по изследване и въвеждане на терапии за съответната диагноза изисква огромен финансов ресурс с ниска икономическа възвращаемост за фармацевтичната индустрия, което предопределя високите цени на тези лекарствени продукти.

СЗО и ООН отчитат голямото предизвикателство пред здравните системи, свързано с редките болести и лечението им. С документ, приет на 20 май 2019 г., се отбелязва, че: „Липсата на политически приоритети и действия за предотвратяване и контрол над незаразните болести (генетични, рак, сърдечносъдови и др.) поставя света в риск не само да не постигне целта за устойчиво развитие и да намали преждевременната смъртност с 30 %, но също и да забави икономическия си растеж“ [8].

Европейският съюз оценява очакваната тежест за здравните и обществени системи на страните-членки и предприема редица стъпки по отношение подкрепа и регулатции на процеса на напредък за диагностициране и лечение на редките болести. Целта е да се очертае „цялостна общностна стратегия за подкрепа на държавите-членки“ в борбата с редките заболявания [1].

Разработването на европейски референтни мрежи е част от по-широката политика на ЕС относно редките заболявания. Тя включва подкрепа за разработване на национални планове за редките заболявания, подобрена стандартизация на номенклатурата на редките заболявания и подкрепа за изследванията в областта на редките заболявания. Съобщението на Европейската комисия (ЕК) от 2008 г. относно редките заболявания има за цел „да поощрява сътрудничеството между държавите-членки и, ако е необходимо, да оказва подкрепа за техните действия“. Отбелязва се необходимостта да се гарантира, че пациентите с редки заболявания в целия ЕС получават необходимите грижи. Липсата на стратегии за редките заболявания в някои държави-членки се посочва като проблем, по който се изискват действия, предвидени от Комисията, включително постоянна подкрепа за Европейската платформа за редки заболявания и за разработването на планове в областта на редките заболявания [11].

През периода 2007 – 2013 г. ЕК е финансирала десет пилотни европейски референтни мрежи (ЕРМ). В съобщение относно редките заболявания от 2008 г. се подчертава значението на базите данни и регистрите за провеждането на епидемиологични и клинични изследвания на редките заболявания. През 2011 г. Консултативният комитет на Комисията по редки заболявания (EUCERD) е оценил тези пилотни ЕРМ и е публикувал предварителен анализ на резултатите. В нарочен доклад на Европейската сметна палата се отбелязва, че създаването на ЕРМ е решило само някои от въпросите, поставени в оценката от 2011 г. – например подпомагане на регистрите на пациенти, необходимостта от специален информационен и комуникационен технологичен инструмент, както и от това всеки член на мрежата да има процедури за контрол на качеството за своите практики за полагане на грижи. ЕК стартира общеевропейска платформа за регистри на редките заболявания. В отговор на това предизвикателство през 2013 г. т.нар. Съвместен изследователски център започва да разработва Европейска платформа за регистрите на редките заболявания, съфинансирана от Програмата в областта на здравето и отворена за всички европейски регистри на редки заболявания. Платформата има за цел да се справи с фрагментирането на данните, които се съдържат в регистрите на пациентите. Комисията финансира и друг проект, RD-Connect, от програмата за финансиране на научни изследвания и инновации (Седма рамкова

програма), една от целите на която е създаването на справочник с регистри на пациентите за изследване на редките заболявания. И двата проекта имат сходната цел – да свържат регистрите в ЕС с цел улесняване на достъпа на изследователите до данни за редките заболявания в интерес на пациентите [1].

Предприети са и нарочни действия за стимулиране на разработки за лекарствени продукти с цел подобряване достъпа на пациентите с редки болести до лечение с лекарствата сиради, което води до значително увеличение на регистрираните такива. В момента се провеждат проучвания за над 200 болести с медикаменти от групата на лекарствата сиради.

ЦЕЛ

Да се проучи и анализира проблема с тежестта за системата на общественото здравеопазване на диагностиката и лечението на редките болести и приложението на т.нар. лекарства сиради.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За постигане на поставената цел е приложен документално статистически метод за проучване на наличната документация по отношение динамиката на регламентация и разходи, свързани с диагностиката и лечението на редките болести, и прилагане на лекарствата сиради в Европа и България, както и очертаващите се тенденции, свързани с тях.

Проучени са законодателната уредба на европейско и национално ниво, както и достъпната информация за направените разходи от публични средства за диагностика и лечение на редки болести с лекарства сиради в България. Потърсена е и нарочна информация от Министерство на здравеопазването и Националната здравноосигурителна каса чрез методите на парламентарния контрол. Използвани са данни за заболявания, включени в списъка на редките заболявания в Република България, утвърден от МЗ със заповед РД-01-244 от 27.11.2015 г., допълнен със заповеди РД-01-92/30.03.2016 г., РД-01-105/04.04.2017 г., РД-01-105/04.04.2017 г., и РД-01-2/10.01.2019 г.

РЕЗУЛТАТИ

Регистрация на лекарства сиради от EMA (European Medicines Agency)

Лекарство сирак, получило разрешение от Европейската комисия, може да бъде пуснато в продажба във всички държави – членки на ЕС [9, 11]. Въпреки това то подлежи на контрол и от съот-

НАУЧЕН ДЯЛ

ветните национални органи по лекарствена регуляция. Комитетът на ЕМА за лекарствата сираци (COMP) отговаря за разглеждането на заявлениета за лекарствата сираци. По време на проучванията и регистрацията на лекарствата сираци, компаниите може да се възползват от стимули като научни съвети относно протоколи за проучване, различни намаления на такси и достъп до безвъзмездни средства от ЕС. Получилите разрешения, отговарящи на съответните критерии, получават 10 години патентна/пазарна защита. ЕС предлага стимули за насърчаване на компаниите при изследване и разработки, свързани с редките болести, както и подкрепа за технологии, които иначе не биха били разработени. За да получат достъп до тези стимули, компаниите могат да кандидатстват за подкрепа, при условие, че са изпълнени определени критерии. Критериите, формулирани за лекарства сираци, са:

– Лекарството да лекува, предотвратява или диагностицира заболяване, което е животозастрашащо или хронично или е малко вероятно лекарството да генерира достатъчно възвръщаемост, за да оправдае инвестициите, необходима за неговото развитие.

– Заболяването не трябва да засяга повече от 5 на 10 000 души в целия ЕС.

– Не съществува задоволителен метод за диагностика, профилактика или лечение или ако тъкъв метод вече съществува, лекарството трябва да има значителна допълнителна полза за засегнатите от състоянието. От 2000 г. досега са започнали множество процедури по регистрация за лекарства сираци, от които досега 164 са получили разрешение за употреба. През 2018 г. са издадени 22 нови разрешения за пускане на лекарства сираци в ЕС [7, 11].

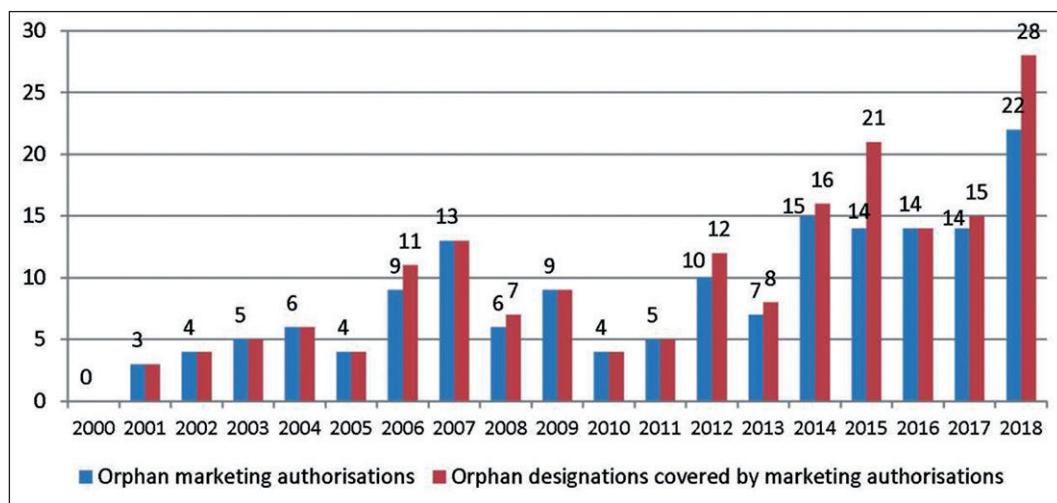
Важен стимул, предлаган от европейското законодателство, е възможността производителите/спонсорите на лекарства сираци да получават намаления на регулаторните такси, платими на Агенцията. ЕС ежегодно от 2000 г. насам отделя специален фонд за ЕМА за намаляване на таксите за лекарства сираци. За 2018 г. ЕМА е редуцирала на заявителите по този ред такси по процедури за разрешение на лекарства сираци в рамките на 11 856 940 долара. Средствата са за сметка на специално отделен за това фонд на ЕС.

РАЗХОДИ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ В БЪЛГАРИЯ

Въз основа на европейската регулация и мерки за подкрепа на проучването на редките заболявания и въвеждане на нови лекарства сираци, у нас през юли 2014 г. е приета Наредба 16 на МЗ за условията и реда за регистриране на редките болести и за реда за създаване и функциониране на експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания [4].

Броят регистрирани медикаменти в ЕС за лечение на редки заболявания се отразява на употребата и реимбурсирането им с публични средства в България. Диагностицирането на редките болести и приложението на лекарствата сираци за лечението им, както и извършваните генетични изследвания, resp. разходите за тях, са в пряка зависимост.

Генетични и геномни изследвания имат пряко отношение към превенцията и лечението на редките болести, ето защо трябва да се гарантира качеството и достоверността на изследванията в сертифицирани лаборатории. Нуждаещите се от



Фиг. 1. Брой разрешения за пускане на пазара на лекарства сираци, поискани и издадени

Забележка: Сините ленти се отнасят за разрешени продукти за лекарства сираци. Червените ленти включват всички подадени досиета за лекарства сираци.

Таблица 1

Нуждаещи се от генетични и геномни изследвания и изследвани годишно в България

№	Основни групи, нуждаещи се от генетични и геномни изследвания	Брой	Основна цел	Изследвани годишно
1	Всички бременни – годишно	65 000	Превенция	> 35 000
2	Всички новородени – годишно	60 000	Лечение/превенция	60 000
3	Болни с генетична болест	3500	Лечение/превенция	> 500
4	Семейства с проблеми в репродукция	> 5000	Лечение/профилактика	> 3000
5	Болни от рак и родственици	> 10 000	Лечение/превенция	> 1000

генетични и геномни изследвания за една година групи в България са всички бременни жени, които са около 65 000; всички новородени (около 60 000); болните с рядко заболяване; семействата с проблеми в репродукцията, както и пациентите с онкологични заболявания и техните родственици [2]. Обхванатите с изследвания са по-малко, както е представено в табл. 1.

Заплащането на лечението на редките болести се извършва под формата на болнично лечение и домашно лечение. Вторият вид лечение е значително по-ресурсоемко от заплащаното лечение в болница. С включването на нови диагнози в пакета, заплащан от здравната каса, както и с включването на нови лекарства сираци в реимбурсната листа, се увеличават средствата, необходими за лечението на редките заболявания [6]. Това изглежда логичен изход от процеса на регистрация на лекарства сираци от EMA (European Medicines Agency), видно от фиг. 1:

Наличните данни за средствата, отделяни за домашно лечение на редки болести, касаят периода от 2011 до 2018 г. Те са нараснали от 27 000 000 лв. през 2011 г. до 114 000 000 лв. през 2018 г. (фиг. 3).

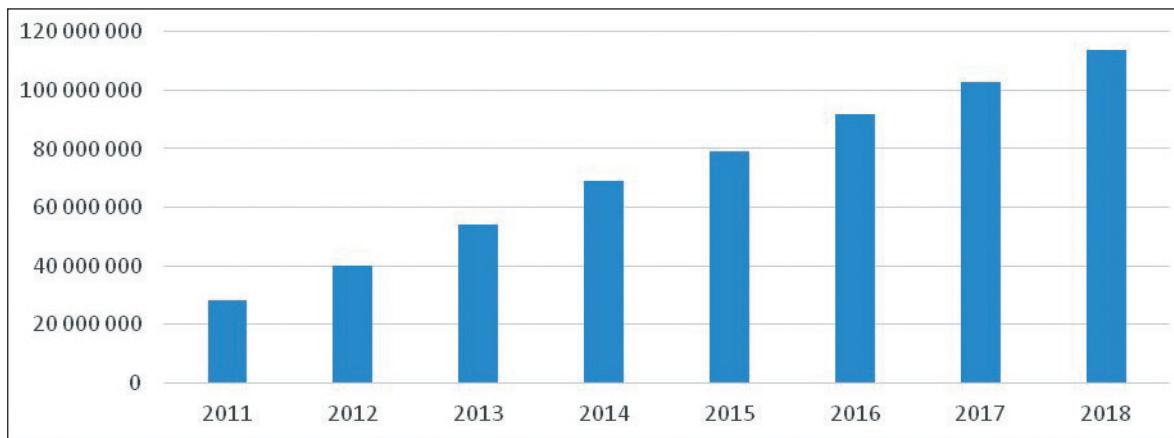
При анализ на разходите за болнична помощ на пациенти с редки заболявания по МКБ код на заболяването по години за периода 2004 – 2019 г. се наблюдава ръст на броя на заболяванията, за които се заплаща. През 2004 г. се заплаща за едно заболяване – прогресивна системна склероза. През 2005 г. се заплаща за лечението по 62 диагнози, а през 2015 г. – на 100. 121 са редките болести, за които плаща Националната здравноосигурителна каса за болнично лечение към септември 2019 г. Сумата за този тип лечение е нараснала от 4 361 362 лв. през 2005 г. до 10 935 904 лв. през 2018 г.

Десет от редките болести, чието лечение изиска най-серииозен финансов ресурс, консумират около 67 % от средствата за болнична терапия на тази група заболявания.

За лечение на бета-таласемия годишно се изплащат най-много от тези средства – 1 868 460 лв. годишно (около 17 % от средствата за редки болести). Сумата за лечение на бета-таласемия е в рамките на 1 500 000 лв. до 1 900 000 лв. за година за целия период и е без сериозни вариации. Към този



Фиг. 2. Разходи за болнично лечение на редки болести от 2005 до 2018 г. (в лв.)



Фиг. 3. Разходи за домашно лечение на редки болести от 2011 до 2018 г. (в лв.)

ресурс обаче трябва да се добави и сумата, изплащана за домашна терапия (табл. 2) – за бета-таласемия това е сумата от 7 630 029 лв. (6,68%). През целия анализиран период разходите за година са сравнително еднакви, като това може да се обяс-

ни със сравнително постоянния брой на пациенти с тази диагноза, диагностицирани и включени за терапия. Това най-вероятно е свързано с това, че диагностиката на заболяването има своята устойчивост.

Таблица 2

Първите десет по разход редки заболявания за болнична помощ за 2018 г.

№	МКБ 10 код	Наименование на заболяването	Разходи, лева	% от общата сума
1	D56.1	Бета-таласемия	1 868 460	17,09%
2	M32.8	Други форми на десеминиран lupus erythematoses	1 106 200	10,12%
3	K50.1	Болест на Crohn на дебелото черво	802 250	7,34%
4	Q21.0	Междукамерен септален дефект	776 370	7,10%
5	D69.3	Идиопатична тромбоцитопенична пурпурা	767 370	7,02%
6	K50.0	Болест на Crohn на тънкото черво	603 400	5,52%
7	D66.0	Вроден дефицит на фактор VIII	416 670	3,81%
8	M34.0	Прогресивна системна склероза	317 820	2,91%
9	Q87.1	Синдром на вродени аномалии, свързани предимно с висок ръст	314 150	2,87%
10	E23.0	Хипопитуитаризъм	305 740	2,80%
Обща сума за първите десет болести			7 278 430	66,56%
Обща сума за всички болести			10 935 904	100%

Таблица 3

Реимбурсна сума за лекарствени продукти на първите десет редки заболявания, заплащани за домашно лечение за 2018 г.

№		МКБ 10 код	Наименование на заболяването	Разходи, лева	% от общата сума
1		D66.0	Вроден дефицит на фактор VIII	26 545 376	23,25%
2		E85.1	Наследствена фамилна амилоидоза с невропатия	14 510 846	12,71%
3		E75.2	Болест на Гоше, болест на Фабри	14 281 063	12,51%
4	D84.1	Дефекти в системата на комплемента (дефицит на C1)		9 748 946	8,54%
5	D56.1	Бета-таласемия		7 630 029	6,68%
6	K50.1	Болест на Crohn на тънкото и дебело черво		4 934 442	4,32%
7	E22.0	Агромегалия и хипофизарен гигантазъм		4 023 871	3,52%
8	E76.1	Мукополизахаридоза, тип II		3 461 453	3,03%
9	E84.0	Кистозна фиброза с белодробни прояви		3 443 806	3,02%
10	M32.8	Други форми на десеминиран lupus erythematoses		3 191 618	2,80%
		Обща сума за първите десет болести		85 136 026	74,56%
		Обща сума за всички болести		114 183 751	100%

Десет редки болести консумират близо 75 % от парите за домашно лечение на тези заболявания, а през анализирания период от 2004 до 2018 г. тези средства растат непрекъснато. По данни на НЗОК, която заплаща средствата за домашно лечение на редките болести от 2011 г., тези средства са нараснали от 27 905 196 лв. през 2011 г. до 114 183 751 лв. през 2018 г. През 2011 г. броят на редките болести, за които заплаща НЗОК, е бил 13, през 2018 г. този брой е нараснал на 74.

От известните над 7000 генетични болести без превенция у нас се очаква да се родят около 3000 болни новородени [2, 3]. При едва 1 % от генетичните болести е възможно в момента поддържащо ефективно лечение, като у нас то струва от 50 000 до над 600 000 лв. годишно за болен. Допълнителните грижи за болните достигат милиони лева за целия период на живот. Най-честата генетична болест в България е бета-таласемията, известна и като средиземноморска анемия. 500 млн. души в света са носители на хемоглобинопатия. Носителите са без сериозни здравословни проблеми. Между 300 и 500 хиляди се раждат с тежка хемоглобинопатия. Между 50 и 100 хиляди деца с бета-таласемия умират годишно в стра-

ните с ниски и средни доходи. Всички страни в Европа, включително тези с 10 пъти по-ниска честота на носителство, отколкото е в България, имат Национална програма за превенция на бета-таласемията.

Данните сочат, че у нас годишно раждат 60 хил. бременни жени. Около 15 хил. са бременните, техните партньори, роднини, които са потенциални носители на бета-таласемия. 120 имат висок риск, при 60 бременни е необходимо да се постави диагноза чрез хориобиопсия и амниоцентеза. 4 – 5 са родените с бета-таласемия годишно. Към 2019 г. са регистрирани и се лекуват около 250 пациенти. Лечението на един пациент е над 60 000 лв. годишно. С въвеждането на генна терапия се очаква стойността за лечение на пациент да надхвърли 1 млн. лева единократно [3].

ДИСКУСИЯ И ИЗВОДИ

В ядрения геном над 3 000 000 000 бази (аденин, гуанин, цитозин, тимин) и 20 000 гени предопределят генетичната предразположеност към заболявания и редки болести. В митохондриалния

НАУЧЕН ДЯЛ

геном има 15 000 бази и 37 гена, а белтъците са около 1 000 000.

80 % от редките болести са генетични. Изучаването, диагностиката и откриването на терапии за болестите от групата на редките заболявания са процес, който се разгръща, благодарение на развитието на науката и технологиите. Революционните промени в медицинската практика, свързани с редките болести, лекарствата сираци, генетичните и геномните изследвания, водят до множество очаквания от страна на пациенти, участници в здравната система, здравноосигурителни фондове, социалната система и фармацевтичната индустрия.

Очертават се няколко взаимосвързани тенденции:

- Въвеждане на нови геномни методи и панели от гени за изследване и диагностика;
- Нарастващ брой диагностицирани пациенти със заболявания от рубриката „редки болести“;
- Непрекъснат процес на внедряване на нови медикаменти с високи цени [10, 12].

Появата на новите генни терапии непрекъснато ще обхваща нови редки болести. Например наскоро одобреното в САЩ лечение на спинална мускулна атрофия е на стойност от 2 млн. долара за болен еднократно. У нас очакваната честота е 4 – 5 новородени годишно. Подобни са очакванията и за невромускулната болест на Шарко-Мари-Тут и мускулна дистрофия Дюшен-Бекер, за които се очаква регистрация на лекарства сираци.

Изхождайки от тенденциите за диагностика и необходими средства за лечение на редките болести, все по-голямо внимание заслужават скрининговите програми за превенция на редките болести.

Ето как изглеждат анализите по отношение разходите за превенция и лечение на бета-таласемия (най-честото заболяване у нас от редките болести) в Израел, направени през 2014 г. [3].

Превенцията на един болен е 6366 долара.

Лечението на един болен годишно е 39 427 долара.

Лечението на един болен за 50 години е 1 971 380 долара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейска сметна палата. Действия на ЕС за трансгранично здравно обслужване – въпреки значителните амбиции е необходимо по-добро управление. Специален доклад. [Evropeyska smetna palata. Deystvia na ES za transgranichno zdravno obsluzhvane – vopreki znachitelnite ambitsii e neobhodimo po-dobro upravlenie. Spetsialen doklad]. PDF ISBN 978-92-847-1923-5 doi:10.2865/693674 QJ-AB-19-005-BG-N file:///F:/SR_HEALTH_CARE_BG.pdf]
2. Кременски, И. Повишаване на ефективността, ефикасността и достъпа до генетични и геномни изследвания в България. XVIII национална среща

Спестени средства за 10 години – 76 000 000 долара.

Диагностиката и лечението на редките болести ще изискват все по-голям финансов ресурс – това е процес, който е необратим. Ефективното използване на публичния ресурс в полза на пациентите налага преосмисляне на размера и управлението на финансовите средства. Напредъкът на медицинските технологии изиска адекватна организация и стандартизиране на процесите по диагностика и лечение на редките болести. Удачно е да се обмисли:

- Създаване на Експертен съвет по генетични и геномни изследвания;
- Актуализация на стандарта „Медицинска генетика“;
- Актуализация на подзаконовата нормативна уредба (Наредба 26 на МЗ);
- Ефективен модел за финансиране на дейностите, свързани с генетичните и геномните изследвания от акредитирани и сертифицирани лаборатории;
- Утвърждаване на диагностични алгоритми, критерии и показания за провеждане на генетични и геномни изследвания, свързани със скрининг, диагностика и прилагане на прицелна терапия при онкологични и други заболявания;
- Актуализация и възстановяване на работата по Национална програма за редките болести;
- Създаване на Национален генетичен регистър и поддържане на Регистър на редките болести;
- Поддържане на референтните центрове по редки болести;
- Участие на България в инициативата за геномно изследване на над 1 млн. европейци по проект (MEGA);
- Участие в инициативата „ДНК банкиране и пълно геномно секвениране (WGS)“;
- Обезпечаване на финансов ресурс за лекарства сираци и заплащането им по ред извън този на здравноосигурителната система;
- Поддържане на национален информационно-образователен портал за дистанционно консултиране.

- „Три минус едно е равно на нула: профилактика, лечение, доклеване“. Фондация МОСТ. Албена, 1-3 юни 2019 г. [Kremenski, I. Povishavane na efektivnostta, efikasnostta i dostapa do genetichni i genomni izsledvania v Bulgaria. XVIII natsionalna sreshta “Tri minus edno e ravno na nula: profilaktika, lechenie, dolekuvane”. Fondatsia MOST. Albena, 1-3 yuni 2019 g.].
3. Кременски, И. Прецизна медицина: български референтен геном. XVIII национална среща „Три минус едно е равно на нула: профилактика, лечение, доклеване“. Фондация МОСТ. Албена, 1-3 юни 2019 г. [Kremenski, I. Pretsizna meditsina: balgarski referenten genom. XVIII natsionalna sreshta “Tri minus edno e ravno na nula: profilaktika, lechenie,

- dolekuvane". Fondatsia MOST. Albena, 1-3 yuni 2019 g.]. Albena_19(1).pptx[protected view].Power point(Product Activation Failed)
4. Медицински стандарт „Медицинска генетика“, изд. от министъра на здравеопазването, обн. ДВ, бр. 67 от 27.08.2010 г. [Meditinski standart "Meditinska genetika", izd. Ot ministara na zdraveopazvaneto, obn. DV, br. 67 ot 27.08.2010 g.]. (www.mh.government.bg/media/filter_public/2015/1118/medicinska-genetica).
 5. Наредба 16 на МЗ от 30 юли 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките болести и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания [Naredba 16 na MZ ot 30 yuli 2014 g. za usloviyata i reda za registrirane na redkite bolesti i za ekspertnite tsentrove i referentnite mrezhzi za redki zabolyavania], www.government.bg
 6. Отговор на министъра на здравеопазването К. Ананиев на парламентарен въпрос на н. п. Н. Джафер относно предоставяне на информация за изплатен от НЗОК финансов ресурс за диагностика и лечение на редки болести. Вх.н. 954-06-847 от 11.10.2019 г., Народно събрание на Република България [Otgovor na ministara na zdraveopazvaneto K. Ananiev na parlamentaren varos na n. p. N. Dzhafer otnosno predostavyane na informatsia za izplaten ot NZOK finansov resurs za diagnostika i lechenie na redki bolesti. Vh.n. 954-06-847 ot 11.10.2019 g., Narodno sabranie na Republika Bulgaria] (<https://www.parliament.bg>).
 7. Annual Report on the use of the special contribution for orphan medicinal products. Year 2018. European Medicines Agency. Science Medicines Health. 31 January. 2019.EMA/86146/2019.
 8. British Medical Journal, 2019; 365 doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.l11648>(20.05.2019)
 9. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. //ec.europa.eu-vol-1.pdf
 10. Community Register of orphan medicinal products for human use. EC. Public Health. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm
 11. file:///F:/orphan-medicines-figures-2000-2018_en.pdf
 12. file:///F:/SR_HEALTH_CARE_BG.pdf

Nigyar Dzhafer

RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS – A CHALLENGE FOR MEDICAL SCIENCE AND PUBLIC HEALTH

(Abstract)

Diagnosis and treatment of rare diseases have been on the rise for the last ten years and this is an irreversible process. Advances in genetic and genomic research, rare diseases and the administration of orphan drugs are in direct relation. The meaning of the results of the genomic studies conducted is that they can be immediately transmitted for health purposes in the prevention, diagnosis, risk assessment and refinement of the treatment of rare diseases,

which require expensive and long-term treatment. The anticipated burden on public health systems in all countries is the challenge of taking a number of steps to support and regulate the process of progress in the diagnosis and treatment of rare diseases, as well as to provide adequate financial resources.

Key words: rare diseases, orphan drugs, precision medicine, genetic testing, genomic testing

Correspondence address:

Nigyar Dzhafer
1000 Sofia, Bulgaria

**Стефка Чанкова, Теодора Тодорова, Мария Тодорова,
Петя Първанова, Мария Йовкова**

МУТАГЕНЕЗА ОТ ОКОЛНАТА СРЕДА – СЪВРЕМЕННО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО

УВОД

Мутагенезата от околната среда е актуален клон на съвременната генетика с пряко отношение към проблемите на екологията. Всички биологични форми, включително и човека, са подложени на въздействието на огромно количество несвойствени за естествената околна среда химични вещества, с различен произход, обединени под названието „антропогенни фактори“, които променят екологичната ситуация и водят до непрекъснато увеличаващ се антропогенен натиск върху биотата. Засилената антропогенеза утвърди обществената значимост на направлението и необходимостта от разработване на мерки за оценка и минимизиране на екологичните и генетичните последици за растенията, животните и човека, с оглед разработените критерии за подобряване „качество на живот“.

Основните стратегии за оценка на генетичния риск и профилактика на индуцираната мутагенеза са разработени и отразени в редица документи на Международната комисия по защита на генома от мутагенните и канцерогенните фактори от околната среда, програмите на ООН за околната среда, Международната здравна организация (МЗО) и други, и имат две основни цели – запазване на генофонда и биологичното разнообразие на природните популации, както и опазване здравето на човека. Тези цели фокусират съвременните изследвания по мутагенеза от околната среда в няколко основни посоки: оптимизиране на методологията за оценка на генетичния риск от факторите, замърсяващи околната среда; оценка на мутагенните и ко-мутагенните свойства на ксенобиотиците; изучаване на генетичните последици при растенията, животните и човека във връзка с различни аварийни ситуации; изучаване ефектите на ниските дози – анализ на възможните механизми на адаптация в растенията, животните и човека и изследване мащаба на тази адаптация от устойчивостта на генома; изучаване динамиката на мутационния процес в популации растения, животни и човек, обитаващи в условия на антропогенен натиск и прогнози-

ране на отдалечените генетични събития (генетичен мониторинг); профилактика на индуцираната мутагенеза, механизми и закономерности на мутационния процес и антимутагенезата.

През последните 20 години в секция „Мутагенеза от околната среда“ са развити три от посочените тематични направления: „Методи в генотоксикологията“; „Феномент „адаптивен“ отговор“ и „Профилактика на индуцираната мутагенеза (антимутагенеза)“. В настоящия материал представяме едно от тези направления – „Методи в генотоксикологията“.

Генотоксикологията разкрива генотоксичния потенциал на антропогенните фактори върху моделни тест системи, които предоставят възможност за екстраполация на получените резултати върху висши еукариоти, в т.ч. човека. Изискванията на съвременната генотоксикология за „добрите“ тест системи включват бързи методи, сравнително евтини, с добри разрешителни възможности, не особено сложни, но достатъчно чувствителни, за да „улавят“ ниски дози ксенобиотици и предоставящи възможност за екстраполация на резултатите върху висши еукариоти [1]. Имайки предвид, че генотоксичността отразява повредите в молекулата на ДНК, възникнали в резултат на пряко или косвено действие на ксенобиотиците, присъстващи в основните матрици – почва, питейна и подземни води, въздух, утайки, създаването и използването на адекватни за тази цел системи, отговарящи на посочените по-горе условия, са един от приоритетите на съвременната генотоксикология. Вниманието на изследователите е фокусирано върху определяне нивата на ксенобиотици чрез химични и аналитични методи и анализ на тяхната биологична активност чрез използването на биотестове. Биологичната активност се определя на различни нива – токсичност, генотоксичност, мутагенност, канцерогенност и други, чрез използването на различни тест системи *in vitro* и *in vivo* – микробиорганизми, едноклетъчни еукариоти, растения, животни, клетъчни линии и др. Използването на гръбначни животни в изследванията *in vivo* поражда загриженост в научната общност и поставя ре-

дица етични въпроси, касаещи благосъстоянието на гръбначните животни; как и защо тези животни се използват не само в биомедицинските, но и в генотоксикологичните изследвания и др. Съгласно Директива 86/609/ECC за защита на животните, използвани за експериментални и научни цели (ECVAM) „... нови, алтернативни, интензивни, краткосрочни и евтини генотоксикологични методи трябва да бъдат разработени...“ (http://ecvam.jrc.it/Area_6.3.3.1_Risk_assessment_of_chemicals_and_alternative_strategies_for_testing).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В секция „Мутагенеза от околната среда“ се използват няколко тест системи: едноклетъчни зелени водорасли от род *Chlorella* и *Chlamydomonas*, дрожди – *Saccharomyces cerevisiae*, листни въшки и висши растения.

Едноклетъчните зелени водорасли от родовете *Chlorella* и *Chlamydomonas* са фотосинтезиращи, широко разпространени организми – клетки, поради което отговорът на единична клетка е еквивалентен на отговора на организъм; използват се като модел за растителните клетки, поради типичната за растителните еукариоти структура и организация; имат кратък жизнен цикъл и хаплоиден геном, което позволява рецесивните мутации да се проявяват още в първо поколение; изискват евтини, рутинни техники за лабораторно култивиране и биохимични и молекулни изследвания; в Секцията разполагаме с богата колекция от щамове – някои чуждестранни, дефектни по различни типове репарация [2, 3], а други радио- и хемоустойчиви – оригинално създадени от нас [4 – 6].

Saccharomyces cerevisiae са не патогенни едноклетъчни еукариоти организми с кратко генерационно време, които растат бързо на сравнително евтина хранителна среда; поради наличието на стабилна хаплоидна и диплоидна фаза са удобни за генетични изследвания; в отствие на кислород преминават към ферментативен метаболизъм, което прави възможно изолирането на жизнени митохондриални мутанти и изследването на митохондриалните функции; данните, получени на дрожди, могат лесно да се екстраполират върху бозайници, в това число и човек, тъй като около 31 % от белтъците, кодирани от дрождени гени, имат човешки хомологи и обратно – почти 50 % от човешките гени, отговорни за наследствените заболявания, имат хомологни дрождени гени [7, 8]; функцията на голяма част от протеините е консервативна между дрожди и човек [9].

Myzus persicae (листни въшки) имат значително икономическо значение, т.к. са космополитно разпространен полифаг, вектор на над 100 растителни вируса и един от най-значимите вредители по културните растения в световен машаб. Успешно

се използват като тест система поради партеногенетичния начин на размножаване, кратко време за развитие и висок репродуктивен потенциал. Листните въшки са изключително удобни за изследване на молекуларните механизми на индуцираната устойчивост поради генетично заложения им потенциал да развиват различни биохимични и молекуларни механизми за адаптация към инсектицидите и да развиват инсектицидна резистентност.

Методичният инструментариум, използван в секция „Мутагенеза от околната среда“, е богат. При едноклетъчните зелени водорасли и дрождите първата стъпка в скрининга за генотоксичност е на базата на Spot-test [10].

Клетъчното преживяване [11], което е критерий за генотоксичност, се отчита като фракция на преживелите клетки – Survival Fraction (SF) по следните формули:

За разкриване на антиоксидантните свойства на различни съединения е DPPH анализ [12], който се основава на редукцията на стабилния свободен радикал α , α -дифенил- β -пикрилхидразил (DPPH) в присъствието на донори на водород. Изчислява се IC_{50} – концентрацията антиоксидант, необходима да намали 50 % първоначалната концентрация DPPH.

При тест системи едноклетъчни зелени водорасли мутагенният потенциал се оценява на базата на теста на „видимите“ мутации [13]. Получава се информация за типа на индуцираните и реализирани генетични повреди: пигментни мутации – точкови мутации в ядрената/хлоропластната ДНК, джуджестите мутации са резултат от нарушен клетъчно делене и имат размер по-малък от 1/3 от средния размер на нормална колония, мозаечните мутации са резултат от „дългоживеещи“ микрочромозомни аберации; морфологичните мутации се дължат на променена структура и организация на клетъчната стена. Въз основа на отчетените мутации се определя индексът за мутагенност (ИМ) [13] по следната формула: ИМ = % мутации в третирания вариант / % спонтанно възникнали мутации в контролата. Когато: ИМ е по-малък от 2,5 се отчита липса на мутагенно действие; ако ИМ е от 2,5 до 10 – слабо мутагенно действие; и ИМ е по-висок от 10 – силно мутагенно действие.

Най-често използвани маркери за окислителен стрес са МДА [14], общи пероксиди [15] и фотосинтетични пигменти [16].

Маркери за генотоксичност и окислителен стрес на 72 – 96 ч. са растежната скорост (ISO 8692:2004), инхибиторният потенциал (ISO 8692:2004) и HSP70B: SDS gel-electrophoresis и Western blotting [17].

AntiROS test се използва за оценка на про-оксидатив/антиоксидантен потенциал на базата на промяна в цвета на тетразолиевото багрило XTT от бледожълто до оранжево-червено. Отчитат се супероксидни аниони само в живите клетки, т.к. XTT навлиза само в живи клетки [18].

Ту1 ретротранспозиционния тест е приложим за определяне на канцерогенния/антиканцерогенния потенциал на ксенобиотици и природни продукти [19]. Тестът реагира положително само на канцерогени и отрицателно на не канцерогени мутагени.

„The dip leaf test method“ (FAO) [20] се използва за оценка на инсектицидната активност на природни и комерсиални продукти върху листни въшки (*M. persicae*) 24 h след прилагането им (живи и силно засегнати листни въшки). Преизчислява се коригираната смъртност по формулата на [21], като 50 % от силно засегнатите въшки са смътани за живи: коригирана смъртност % = $(1 - T/K) * 100$, където: T – брой живи листни въшки след третирането; K – брой живи листни въшки в контролата.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНИЯТА

Нашата основна идея беше да се разработят бързи, не скъпи, чувствителни, взаимно допълващи се по информативност комплекси от биотестове, алтернативни на тестовете с гръбначни животни за целите на генотоксикологията, антимутагенезата и селското стопанство.

Резултати: Проектното финансиране от МОН, Иновационния фонд и НАТО даде възможност на колектива да разработи:

1. Комплекс от 11 краткосрочни и дългосрочни теста, който е много подходящ за оценка на генотоксичния и мутагенния потенциал на препарати за селското стопанство върху таргетни и не-таргетни организми на базата на *Chlorella vulgaris* [22].

2. Комплекс от биотестове за оценка на биологичната активност на природни и мултифункционални биоминерални продукти на базата на: spot-test; клетъчно преживяване; индукция на ДВР при *C. reinhardtii* щам 137C; DPPH анализ. Прилагането на този комплекс от тестове, позволи да се направи оценка на действието както на растителни екстракти [23 – 25], така и на биоминерални про-

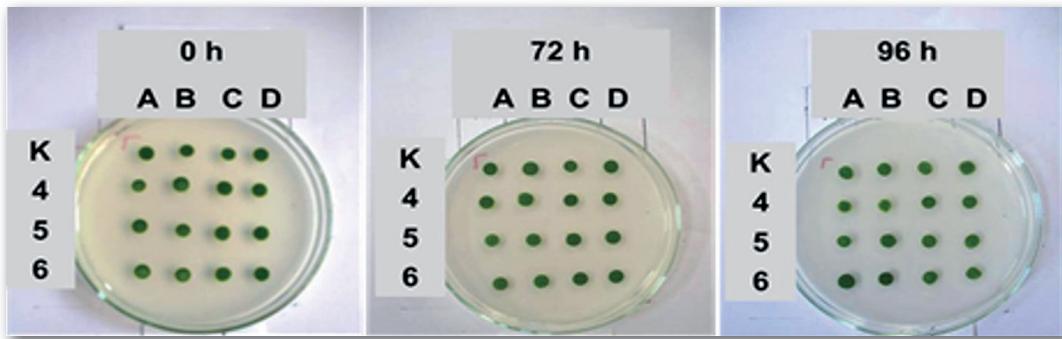
дукти, в случая патешка тор [26], които показваха, че независимо от експерименталния дизайн биоминералният продукт не притежава генотоксичен и ДНК увреждащ ефект.

Нашите данни, заедно с резултатите от независимо проведените от „Озеленяване“ ЕАД – София експерименти с *Petunia hybrida pendula* дадоха основание за констатацията, че биотрансформираният патешки тор е безвреден за използване в земеделието. Разработката е принос към екологичното земеделие и антимутагенезата.

3. Използвайки 2 щама, дефектни по два типа репарации, *UVS-10* (дефектен по *rec*-репарация) и *UVS-14* (дефектен по *mismatch* репарация), и *C. reinhardtii* беше разработен бърз, евтин и високочувствителен комплекс от биотестове, за целите на мутагенотипизирането на биологично активните субстанции в пробите. Беше установено, че замърсяването с $CdCl_2$ може да индуцира два типа ДНК повреди, които се репарират чрез рекомбинативна и *mismatch* репарации [27].

4. На базата на „clonal assay“; тест за „видими“ мутации; маркери за окислителен стрес – МДА, H_2O_2 , пигменти при *C. reinhardtii* щам 137C беше разработен бърз, евтин и високочувствителен комплекс от биотестове за целите на генетичния скрининг и мониторинг на антропогенни фактори с различен произход – почви [28], води [29]. Получените от нас данни бяха в съответствие на официалните данни на РИОКОС за екологичната ситуация в изследваните райони.

5. Беше разработен бърз, евтин и високочувствителен комплекс от биотестове за ранна диагностика на генотоксичния и мутагенния потенциал на антропогенно замърсени с тежки метали почви на базата на spot test, clonal assay, CFGE-индукция на ДВР, растежна скорост (ISO 8692:2004); инхибиращ потенциал (ISO 8692: 2004), тест на „видими“ мутации, стресови белтъци – HSP70B; One-way ANOVA и Two-way ANOVA [30]. Част от резултатите са включени в докторската дисертация на Анифе Махмуд (непубликувани данни).



Фиг. 1. Spot-test на *Chlamydomonas reinhardtii* 137C+ на 0-ия, 72-ия и 96-ия час след третиране с различни преби. Вариант: KA, KB, KC, KD → Контрол dH_2O ; 4, 5, 6 → номер на пробата; A, B → преби без разреждане; C, D → преби с 1000-кратно разреждане

6. На базата на *Saccharomyces cerevisiae* е предложен комплекс от 4 биотеста за оценка увреждаща/защитния капацитет на природни продукти: про-оксидативен/антиоксидантен потенциал – antiROS тест; мутагенност – тест на Zimmermann; канцерогенност – Ту1 ретротранспозиционен тест; ДНК увреждащ/защитен потенциал на базата на CFGE. Получените резултати могат лесно да бъдат екстраполирани върху клетки на бозайници, в това число и човек [31 – 33].

7. Комплекс от три тест системи и тестове за разкриване на биологичната активност на природни продукти върху таргетни и не таргетни организми за целите на селското стопанство. При таргетните организми, в случая *M. persicae* се определя потенциалната инсектицидна активност на базата на коригираната смъртност. При не таргетни организми се провеждат тестове за генотоксичност при *Ch. reinhardtii* и *S. cerevisiae* – „spot“ тест, преживяване и определяне на LD₅₀; за мутагенност – тест на „видими“ мутации и тест на Zimmermann; за канцерогенност *S. cerevisiae* Tu1 ретротранспозиционен тест; за оценка на DNA увреждащ потенциал – индукция на ДВР чрез CFGE. Беше анализирана биологичната активност на два природни продукта – етерично масло и метанолов екстракт от *Origanum vulgare* spp. *Hirtum*, като за стандарт беше използван Нуреле Д®. Беше потвърден силният му инсектициден ефект върху

M. persicae и отсъствието на генотоксичен и мутагенен ефект при моделните обекти *C. reinhardtii* и *Saccharomyces cerevisiae* [34]. Получените от нас предварителни данни показваха, че предложението от нас набор от тест системи е подходящ за оценка на биологичната активност на природни продукти.

АНАЛИЗ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработените тестове са принос към Директива 86/609/EEC за защита на животните, използвани за експериментални и научни цели (ECVAM) „... нови, алтернативни, интензивни, краткосрочни и евтини генотоксикологични методи трябва да бъдат разработени...“ http://ecvam.jrc.it/Area_6.3.3.1_Risk_assessment_of_chemicals_and_alternative_strategies_for_testing и биха били добра отправна точка за по-нататъшното развитие на познанието за ефектите от глобалните климатични промени и антропогенезата върху генетичното разнообразие, взаимовръзката между молекулните и биохимичните отговори към антропогенно индуциран стрес на различни нива – клетка, индивид, популационно и екосистемно, и в бъдеще биха били свързващи звено между класическите екологични изследвания в областта на консервационната биология, еволюционната екология, биоразнообразието и съвременните „омикс“ методи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weber, J. A. Plantikow, J. Kreutzmann. Ein neuer Biotest mit der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* auf aguatise Toxizität. [A new biotest for aquatic toxicity with *Saccharomyces cerevisiae*]. Z Umweltchem Ökotox. 2000; 12: 185-189.
2. Podstavková, S., E. Miadoková, & D. Vlček. Induction of new UV-sensitive mutants of *Chlamydomonas reinhardtii*. Archiv für Protistenkunde, 1991, 139 (1-4), 201-206.
3. Vlček, D., S. Podstavkova, E. Miadokova, G. M. W. Adams & G. D. Small. General characteristics, molecular and genetic analysis of two new UV-sensitive mutants of *Chlamydomonas reinhardtii*. Mutation Research/DNA Repair Reports, 1987, 183 (2), 169-175.
4. Chankova, S. G., V. M. Kapchina-Toteva, O. A. Frolova, L. M. Stoilov, E. D Blagoeva. Characterization of new radio resistant mutant strains of *Chlamydomonas reinhardtii*, Compt. Rend. Bulg. Acad. Sci., 2001, 54 (6), p. 51-54.
5. Chankova, S. G., D. Stoyanova-Koleva, V. Kapchina-Toteva, P. E. Bryant. Characterization of new radio-resistant strains of *Chlamydomonas reinhardtii*, J. Environmental protection and Ecology, 2005, 6 (3), p. 660-669.
6. <http://www.chlamy.org/strains.html>
7. Foury F: Human genetic diseases – a cross-talk between man and yeast. *Gene* 1997; 195: 1-10.
8. Hartwell, L. H. Yeast and cancer. *Bioscience reports*, 2004, 24 (4), 523-544.
9. Wright, E., M. Padula, V. Higgins, J. Aldrich-Wright, & J. Coorssen. A Systems Biology approach to understanding the mechanisms of action of an alternative anticancer compound in comparison to cisplatin. *Proteomes*, 2014, 2 (4), 501-526.
10. Harris, E. The Chlamydomonas Sourcebook. Academic Press, SanDiego, CA, 1989, p. 25-29.
11. Bryant, P. E. Survival after fractionated doses of radiation: modification by anoxia of the response of *Chlamydomonas* Nature 1968; 219: 75-78.
12. Sharma, O. P., T. K. Bhat. DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chem.*, 2009; 113 (4): 1202-1205.
13. Shevchenko, V. Radiation Genetics of Unicellular Algae. [In Russian]. Moscow, Nauka, 1979, p. 13-23.
14. Dhindsa, R. S., P. P. Dhindsa, T. A. Thorpe. Leaf senescence: correlated with increased level of membrane permeability and lipid peroxidation, and decreased levels of superoxide dismutase and catalase. *JExp Bot* 1981, 32: 93-101.
15. Heath, R. L. & L. Packer. Photoperoxidation in isolated chloroplasts. 1. Kinetics and stoichiometry of fatty acid peroxidation. – *Arch. Biochem. Biophys.* 1968, 125: 189-198.
16. Arnon, D. Copper enzymes in isolated chloroplasts. Phenoloxidase in Beta vulgaris. – *Plant Physiol.* 1949, 24: 1-15.
17. Chankova, S. G., E. G. Dimova, Z. Mitrovska, D. Miteva, D. V. Mokerova, P. A. Yonova & N. P. Yurina. Antioxidant and HSP70B responses in *Chlamydomonas reinhardtii* genotypes with different resistance to oxidative stress. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2014, 101, 131-137.

18. Stamenova, R., M. Dimitrov, T. Stoycheva, M. Pesheva, P. Venkov, Ts. Tsvetkov. Transposition of *Saccharomyces cerevisiae* Ty1 retrotransposon is activated by improper cryopreservation. *Cryobiology* 2008; 56: 241-247.
19. Pesheva, M., O. Krastanova, L. Staleva, V. Dentcheva, M. Hadzhitodorov, P. Venkov. The Ty1 transposition assay: a new short-term test for detection of carcinogens. *J Microbiol Methods*, 2005; 61 (1): 1-8.
20. Anonymous, 1979. Recommended methods for the detection and measurement of resistance of agricultural pests to pesticides, Method for adult aphids – FAO. *Plant Protection Bulletin*, 27 (2): 29-32.
21. Abbott, W. S. A method of computing the effectiveness of an insecticide. *Journal of Economic Entomology*, 1925, 18: 265-267.
22. Чанкова, С. Едноклетъчните зелени водорасли – удобна моделна система в изследванията по мутагенеза от околната среда. 2005. Биоразнообразие, екосистеми, глобални промени, Национална научна конференция по екология, София, България. [Chankova, S. Ednokletachnite zeleni vodorasli – udobna modelna sistema v izsledvaniyata po mutageneza ot okolnata sreda. 2005. Bioraznoobrazie, Ekosistemi, Globalni promeni, Natsionalna nauchna konferenciya po Ekologiya. Sofiya, Balgariya].
23. Kopaskova, M., L. Hadjo, B. Yankulova, G. Jovtchev, E. Galova, A. Sevcovicova, P. Mucaji, E. Miadokova, P. Bryant and S. Chankova. Extract of *Lillium candidum* L. can modulate the genotoxicity of the antibiotic zeocin. *Molecules*, 2012, 17, 80-97.
24. Chankova, S., T. Todorova, P. Parvanova, D. Miteva, Z. Mitrovska, O. Angelova, P. Imreova, P. Mucaji. Kaempferol and jatropham: are they protective or detrimental for *Chlamydomonas reinhardtii*? // Compt. rend. Acad. bulg., 2013, 66 (8), 1121-1128.
25. Angelova, O., E. Miadokova, P. Parvanova, F. Gregan, S. Chankova. Differences in the bioactivity of methanolic and water extracts of poppy (*Papaver rhoeas* L.). // Compt. rend. Acad. bulg., 2014, 67, (2), 245-252, ISSN: 1310-1331.
26. Miteva, D., Z. Mitrovska, M. Dimitrova, K. Chakalov, L. Asenov, Y. Enakiev, S. Chankova. Testing of genotoxic potential of Bio-transformed duck guano using *Chlamydomonas reinhardtii* test-system. Proceedings of Seminar “Ecology 2009”, 2009, 23-24 April, Sofia, p. 187-193.
27. Dimitrova, M., D. Miteva, Z. Mitrovska, & S. Chankova. Cadmium induced stress response in different genotypes of *Chlamydomonas reinhardtii*. // Compt. rend. Acad. bulg., 2014, 67 (7), 945-952.
28. Dimitrova, M., E. Dimova, Z. Mitrovska, V. Kapchina-Toteva, S. Chankova. Testing of polluted soil samples for genotoxic potential using *Chlamydomonas reinhardtii*. *Alg. Stud.* 2007, 123: 111-121.
29. Чанкова, С., М. Димитрова, В. Капчина-Тотева. Нов нетрадиционен биотест с използване на *Chlamydomonas reinhardtii* за скрининг на генотоксичния и мутагенния потенциал на водни преби. Шести международен симпозиум „Екология – устойчиво развитие“, 2006, Враца, 19.10-21.10.2006 [Chankova, S., M. Dimitrova, V. Kapchina-Toteva. Nov netraditsionen biotest s izpolzvane na *Chlamydomonas reinhardtii* za skrining na genotoksichniya I mutagenniya potentsials na vodni probi. Shesti mezhdunaroden simpozium “Ekologiya – ustoychivo razvitie”, 2006, Vratsa, 19.10-21.10.2006].
30. Mitrovska, Zh., D. Miteva, R. Hristova, S. Chankova, N. Yurina. Genotoxic potential of soil samples collected in the region of KCM Plovdiv, Proceedings of the tenth workshop on biological activity of metals, synthetic compounds and natural products, 2015, Sofia, Bulgaria.
31. Todorova, T., M. Pesheva, F. Gregan, S. Chankova. Antioxidant, antimutagenic and anticarcinogenic effects of *Papaver rhoeas* L. extract on *Saccharomyces cerevisiae*, *Journal of Medicinal Food*, 2015, 18 (4): 460-467.
32. Todorova, T., D. Miteva, N. Radovanova, I. Ivanova, S. Chankova. DNA protection by *Clinopodium vulgare* against zeocin-induced double-strand breaks – role of genotype and experimental design. *Proceedings Seminar of Ecology – 2016 with international participation*, Farago, 2017, 160-162; ISBN 979-853-476-132-4.
33. Radovanova, N., I. Ivanova, T. Todorova, S. Chankova. Does combined treatment with *Clinopodium vulgare* extract and zeocin protect nuclear DNA from zeocin-induced damages? *Proceedings Seminar of Ecology – 2016 with international participation*, Farago, 2017, 163-165; ISBN 979-853-476-132-4.
34. Parvanova, P., M. Dimitrova, M. Yovkova, T. Todorova, D. Miteva, Z. Mitrovska, S. Chankova. Comparative analysis of the biological activity of natural and chemical compounds on a battery of test systems, The 1st NRC-Grenoble INP International Conference on Science and Sustainable Development, 16-18 September 2019, Cairo, Egypt.

Stephka Chankova, Teodora Todorova, Maria Dimitrova, Petia Parvanova, Mariya Yovkova

THE ENVIRONMENTAL MUTAGENESIS – A CHALLENGE OF THE PRESENT TIME

(Abstract)

Environmental mutagenesis is one of the most up-to-date branches of modern genetics directly focused on the environment. The problem of anthropogenic pollution is extremely serious as it is related to the future of ecosystems and human health. The main strategies for genetic risk assessment and prevention of induced mutagenesis have been developed

and reflected in a number of documents – The International Commission on Genome Protection against Mutagenic and Carcinogenic Environmental Factors, the United Nations Environment Programs, and the International Health Organization (WHO) and have two main goals – to protect both the gene pool and biodiversity of natural populations, as well

as to protect human health. Based on these goals the current research of environmental mutagenesis has been focused on several major areas: optimizing the methodology for assessing genetic risk from environmental pollutants; evaluation of the mutagenic and co-mutagenic properties of xenobiotics; studying the genetic consequences in biota in relation to various accidents; studying the effects of low doses – analyzing the possible mechanisms of adaptation in plants, animals and humans and clarification the relationship between the magnitude of this adaptation and genome resistance; studying the dynamics of the mutation process in populations of plants, animals and humans inhabiting anthropogenic pressure and predicting prolonged genetic events (genetic monitoring); prevention of induced mutagenesis, mechanisms and mode of action involved in both the formation of mutagenesis and anti-mutagenesis processes. Three of these thematic areas have been developed in the Department of Environmental Mutagenesis: methods in genotoxicology, the phenomenon of „adaptive“

response (evolutionary cellular mechanism of genome protection) and the prevention of induced mutagenesis (anti-mutagenesis). Here some results concerning “Genotoxicology Methods” are presented.

The tests developed by us could be considered as a contribution to the Directive 86/609 / EEC on the protection of animals used for experimental and scientific purposes (ECVAM). Our scientific research data could be considered as well as a good starting point for the further development of knowledge about the effects of global climate change and anthropogenesis on genetic diversity, the interrelationship between molecular and biochemical responses to anthropogenically induced stress at different levels - cells, individuals, ecosystems and populations and would be the link between classical environmental studies in the field of conservation biology, evolutionary ecology, biodiversity and the modern ,omics‘ method .

Key words: environmental mutagenesis, xenobiotics, test – systems, CFGE, MDA, H₂O₂

Correspondence address:

Prof. Stephka Chankova-Petrova, PhD
 E-mail: stephanie.chankova@yahoo.com
 Chief assistant Teodora Todorova, PhD
 E-mail: tedi_todorova@yahoo.com
 Chief assistant Petja N. Parvanova, PhD
 E-mail: petq_parvanova@abv.bg
 Chief assistant Maria Dimitrova Todorova, PhD
 E-mail: mimi.polimenova@gmail.com
 Chief assistant Mariya Yovkova, PhD
 E-mail: mariya_yovkova@abv.bg
 Institute of Biodiversity and Ecosystem Research
 Bulgarian Academy of Sciences
 2, Gagarin Street
 1113 Sofia, Bulgaria



СЪБРАНИЕ НА АКАДЕМИЦИТЕ И ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТИТЕ

ОТЧЕТ НА СЪБРАНИЕТО НА АКАДЕМИЦИТЕ И ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТИТЕ НА БАН ЗА 2019 г.

(Резюме)

Представеният по-долу отчет на Събранието на академиците и член-кореспондентите (САЧК) за 2019 г. се базира на следните основни източници: (1) отчетите на отделенията, изгответи въз основа на индивидуални справки по въпросниците, попълнени от членовете на САЧК, като са използвани новите допълнени и разширени форми на въпросниците, приети през 2019 г.; (2) административната справка за дейността на САЧК; (3) отчета на общоакадемичния семинар „Съвременни проблеми на науката“; (4) отчета на „Списание на БАН“; (5) други документирани инициативи и дейности на САЧК през годината; (6) снимков материал за активности, предоставен от отделни членове на Събранието, както и такъв, достъпен от интернет източници.

2019: ГОДИНАТА НА 150-ИЯ ЮБИЛЕЙ НА БЪЛГАРСКАТА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ

Безспорно най-значимото събитие на 2019 г. в работата на САЧК е отбелязването на 150-ата годишнина на БАН. Разнообразните научни и обществени изяви на членовете на САЧК, посветени на събитието, са общо 185 и включват: провеждане на научни конференции и симпозиуми, организиране на младежки научни сесии, издаване и представяне на книги и поредици, организиране на изложби и кинопрожекции, публикации и медийни изяви, подготовка и участия в тържествени чествания.

Изявите на общоакадемично ниво бяха проведени с активния ангажимент на ръководствата на БАН и САЧК и лично на акад. Юлиан Ревалски. В реализацията им взеха участие и редица членове на Събранието.

Сред най-значимите общоакадемични събития са: 1) тържественият концерт в Националния дворец на културата на 12 октомври 2019 г.; 2) документалният филм „Храмът на познанието – 150 години Българска академия на науките“, който беше изълчен и по БНТ и по такъв начин стигна до много широка аудитория; 3) издаването на юбилейна марка и монета, посветени на годишнината; 4) подготовката на юбилейно издание „150 годи-

ни Българска академия на науките“, чието излизане предстои и в което като членове на Редакционната колегия участваха член-кореспондентите Константин Хаджииванов и Стефан Хаджитодоров. Последният е и консултант на филма „Храмът на познанието“.

Най-значимите прояви по отделенията на САЧК със съответните организатори и реализатори могат да се обобщят както следва:

- **ОПМН (Отделение по природни и математически науки):** Национален колоквиум по математика с международно участие (акад. Петър Попиванов); симпозиум с международно участие „Полимери 2019“ (акад. Христо Цветанов); изложба „Нови биоразградими и биоактивни полимерни материали“ (чл.-кор. Илия Рашков); изложба „Технологии и материали в полза на обществото“ (акад. Никола Съботинов, който издаде и книгата „Лазерът“). Голям брой академици от отделението дадоха интервюта в медиите, посветени на юбилея.

- **ОИН (Отделение по инженерни науки):** национален форум „Дигиталната трансформация на образоването“ (акад. Кирил Боянов, чл.-кор. Христо Белоев, съвм. с акад. Петър Кендеров от ОПМН); дискусионна кръгла маса на тема „Китай – старият нов играч на европейската сцена“ (акад. Васил Сгурев, акад Чавдар Руменин, чл.-кор. Стефан Хаджитодоров); чл.-кор. Красимир Атанасов е издал две книги, една авторска „Interval Valued Intuitionistic Fuzzy Sets“ и една под негова редакция с поредица от статии на тема „Informatical research in the Bulgarian Academy of Sciences“ на издателство Springer.

- **ОБН (Отделение по биологически науки):** Национален конгрес по вирусология с международно участие (акад. Ангел Гъльбов); участие в организирането на изложбата „150 години БАН“ пред НДК (чл.-кор. Димитър Иванов).



Юбилейната марка „150 години Българска академия на науките“

• **ОМН (Отделение по медицински науки):** научно-информационни конференции: „Превенция и лечение на застрашаващи зрението заболявания“ (акад. Петя Василева и акад. Богдан Петрунов) и „Превенция и съвременно лечение на рака на простатната жлеза“ (чл.-кор. Чавдар Славов и акад. Богдан Петрунов). Тези конференции се провеждаха при засилен обществен интерес и с участието на голям брой учени от други ангажирани с проблематиката академични и здравни институции. Акад. Дамян Дамянов е изнесъл лекции и подготвил поредица от публикации, свързани със 150-ата годишнина на БАН.

• **ОАЛН (Отделение по аграрни и лесовъдни науки):** научен семинар и сборник „150 години БАН“ (чл.-кор. Пламен Мирчев), академиците Атанас Атанасов и Александър Александров са представили интервюта в медиите и подготвили публикации, посветени на юбилея.

• **ОХОН (Отделение по обществени и хуманитарни науки):** реализация на тритомно издание за сградата, история и дарителството в БАН, подготвено по инициатива и под редакцията на чл.-кор. Васил Николов; академиците Михаил Виденов и Константин Косев, както и чл.-кор. Васил Николов са давали интервюта в медиите, свързани с юбилея.



„Сградата на БАН – символ на знание и духовност“, „Дарителство и благодетели на БАН 1869 – 2019 г. В темелите на българската наука“ и „Кратка история на Българска академия на науките“ (под редакцията на чл.-кор. В. Николов)

• **ОИИ (Отделение по изкуства и изкуствознание):** международна научна конференция „Актуални проблеми в изучаването на нематериалното културно наследство и приносът на учени от БАН в прилагането на Конвенцията на ЮНЕСКО от 2003 г.“ (чл.-кор. Мила Сантова); международна научна конференция „Наука и образование в Средновековна България“ (чл.-кор. Светлана Куюмджиева); чл.-кор. Иван Гранитски е подготвил 52 авторски телевизионни предавания, в които са интервюирани над 20 академици и член-кореспонденти на БАН; акад. Людмил Стайков е организирал официално представяне и прожекция на

филма „Ханът и историята“ (реновирана версия на историческия епос „Хан Аспарух“).

• Специално следва да се отбележи дейността на Ученическия институт на БАН (УЧИ-БАН), създаден и ръководен от акад. Петър Кендеров. През 2019 г. беше организирана 6-ата Ученическа научна сесия, посветена на 150-годишния юбилей и за първи път УЧИ-БАН връчи Награда за специален принос в откриване и развитие на таланта на млади българи. МОН оцени високо дейността на Ученическата сесия чрез включването ѝ в „Националния календар за изяви по интереси на децата и учениците“ за две поредни години: 2018 – 2019 и 2019 – 2020 с 38 ученически проекти. Акад. Кендеров е и организатор на състезанието „Вива математика с компютър“. Трябва да се отбележи и работата на т.нар. Робо-Академия (ОИН, акад. Чавдар Руменин) по подготовка на таланти в областта на роботиката и изкуствения интелект, проведена в рамките на УЧИ.



Акад. Петър Кендеров връчва награда на млад учен

Съществен беше приносът на академиците и член-кореспондентите в дарителската кампания, посветена на 150-ата годишнина на БАН. По инициатива на акад. Юлиан Ревалски Министерският съвет на Република България отпусна 5 млн. лв. за ремонти на знакови сгради на Академията, които са паметници на културата. Приносът на отделенията в кампанията възлиза на 32 825 лв. Трябва да се отбележи, че редица членове на САЧК са направили и дарения по друга воля: за институти на БАН, подкрепа на млади учени, за Ученическия институт, поддръжка на абонамент и др.

СЪСТАВ И СТРУКТУРА НА САЧК

Към 31.12.2019 г. общият брой на академиците и член-кореспонденти е 160, от които 61 академици и 99 член-кореспонденти. За съжаление, през изминалата година се простихме с 4-ма наши колеги: чл.-кор. Христо Дабовски (геолог), чл.-кор.

СЪБРАНИЕ НА АКАДЕМИЦИТЕ И ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТИТЕ

Любомир Бояджиев (инженер химик), акад. Илия Бручев (инженер геолог) и чл.-кор. Александър Димов (юрист).

По трудови договори работят 12 академици (4-ма в БАН и 8 в други организации) и 50 член-кореспонденти (23-ма в БАН и 27 в други организации). По такъв начин около 40 % от членовете на САЧК са на трудов договор, но преобладаващата част от останалите членове на Събранието пазят жива връзката с институтите и лабораториите, в които са работили и продължават да сътрудничат с колегите си по места. САЧК запазва отворената си структура с представители от редица елитни университети, академии, здравни и културни институции в страната, сред които БАН, Аграрния университет в Пловдив, Лесотехническия университет, медицинските университети в Плевен, Пловдив и София, Националната академия по театрално и филмово изкуство, Националната художествена академия, Софийския университет „Св. Климент Охридски“ и Съвместния геномен център към него, Русенския университет, Университета по хранителни технологии в Пловдив, Военномедицинската академия, Софийската опера и балет и др.

Разпределението на членовете по отделения е както следва:

1. ОПМН: 22 академици и 33 член-кореспонденти;
2. ОИН: 8 академици и 13 член-кореспонденти;
3. ОБН: 6 академици и 7 член-кореспонденти;
4. ОМН: 9 академици и 11 член-кореспонденти;
5. ОАЛН: 4 академици и 7 член-кореспонденти;
6. ОХОН: 6 академици и 17 член-кореспонденти;
7. ОИИ: 6 академици и 11 член-кореспонденти.

Като цяло в Събранието се запазва съотношението 2:3 (академици:член-кореспонденти), но в някои от отделенията продължава да има небалансираност между броя на академиците и член-кореспондентите например ОБН, ОМН. В отчета на ОХОН за пореден път е отбелязано неравномерното разпределение на академици по науки и по-специално отсъствие на академици в областта на икономическите, философските, правните, психологическите и педагогическите науки.

ЗАСЕДАНИЯ НА САЧК И СБИРКИ НА ОБЩОАКАДЕМИЧНИЯ СЕМИНАР

През отчетния период са проведени **9 заседания на Събранието**, чито теми могат да бъдат обобщени както следва:

1. С общоакадемичен характер: *Отчет на БАН за 2018 г.* – обсъждане с докладчик проф. Е. Пашева, гл. научен секретар на БАН; *План за изпълнението на „Стратегията за развитие на БАН 2019 – 2030 г.“* за срок от 3 години с докладчик чл.-кор. К. Хаджииванов (съвместно с ОС на БАН); доклад

„150 години БАН. Мястото на академичния корпус в съответствие с националния и международния опит“, изнесен от акад. Д. Дамянов; обсъждане на позицията на САЧК във връзка с позицията на МАНУ относно произхода на македонския език (извънредно заседание).

2. Организационни: приемане и обсъждане на *Отчета на САЧК за 2018 г.*; актуализиране на сайта на БАН с биографии и линкове към тях на членовете на САЧК; предложения от отделенията на САЧК за промени в *Правилника за организация на дейността на САЧК* в съответствие с изискванията в „Стратегията за развитие на БАН 2018 – 2030 г.“; приемане на *допълнения към Въпросника за отчитане дейността на членовете на САЧК* през 2019 г.; приемане на *графика на заседанията за 2020 г.*

3. Доклади с научна тематика: чл.-кор. Николай Денков: „*От сферични капки до активни пребиотични микроформи – как емулсиите срещат биофизиката, материалознанието и колоидната химия*“; акад. Тодор Николов: „*Глобални климатични промени – уроците от геологската история на Земята и съвременните реалности*“; чл.-кор. Светозар Маргленов: „*Суперкомпютри и суперкомпютърни приложения: възможности и предизвикателства*“.

4. Други теми: отбелязване на *национални празници и събития* (съвместно с ОС на БАН); отбелязване на юбилейни годишнина на членове на САЧК.

Общаакадемичният семинар „Съвременни проблеми на науката“ отбелаяза през 2019 г. своя 30-годишен юбилей, паралелно със 150-ия рожден ден на БАН. На семинара бяха изнесени 12 лекции от представители от 6 отделения както следва: 1. акад. Никола Съботинов (ОПМН): представяне на книгата „*Лазерът*“; 2. чл.-кор. Валентина Петкова (ОПМН): „*За дейността на лаборатория „Теория на елементарните частици“ към ИЯИЕ-БАН*“; 3. акад. Петър Атанасов (ОПМН): „*Половин век, посветен на физиката (жалони на една научна кариера)*“; 4. акад. Лъчезар Трайков (ОМН): „*Профилактика на мозъчното стареене*“; 5. акад. Кирил Боянов: „*Моят живот в компютърната ера... Приносът на БАН за развитието на изчислителната техника в България*“; 6. акад. Димитър Димитров (ОХОН): „*Предизвикателства пред политическия елит и неговото поведение*“; 7. чл.-кор. Иван Ангелов (ОХОН): „*Стратегия за ускорено догонващо икономическо развитие на България до 2040 година. Препоръки за най-важни държавни политики за ускорено догонващо развитие*“; 8. чл.-кор. Александър Костов (ОХОН): „*Появата на модерната инженерна професия на Балканите*“; 9. чл.-кор. Драга Тончева (ОБН): „*От генома до дълголетието*“; 10. чл.-кор. Мила Сантова (ОИИ): „*Нематериално културно наследство*“; 11. акад. Петър Кралчевски (ОПМН): „*Колоидна химия, самоорганизация на молекули и техните много-*

бройни приложения – от глобалните климатични промени до препаратите за лична хигиена“; 12. чл.-кор. Иван Гранитски (ОИИ): „Неистовият полемист Захари Стоянов“.

ИЗДАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ И СПИСАНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДЕЙНОСТТА НА САЧК

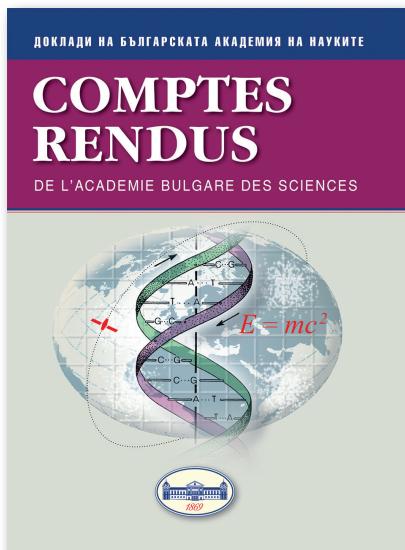
И през 2019 г. издателската дейност на членовете на САЧК може да се определи като изключително активна. Забележителна е ангажираността им като главни редактори на знакови за БАН списания: акад. Тодор Николов – *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*; акад. Ячко Иванов – *Списание на БАН*; акад. Евгени Головински – *Природа*; акад. Дамян Дамянов и чл.-кор. Васил Николов – *Информационен бюллетин на БАН*; чл.-кор. Васил Николов – *Papers of BAS*; акад. Васил Стурев – *Техносфера*.

Силно е присъствието на членове на САЧК в списанието на СУБ *Наука*: акад. Стефан Воденичаров (гл. редактор), акад. Александър Александров, акад. Михаил Виденов, акад. Иван Загорчев, акад. Иван Иванов, акад. Георги Марков, акад. Лъчезар Трайков, чл.-кор. Емилия Пернишка (членове) и в Редакционния съвет – акад. Петър Попиванов и чл.-кор. Пламен Мирчев.

С емблематичното за БАН списание *Доклади на БАН* е свързана съществена част от работата на академиците и член-кореспондентите – членове на Редакционната колегия: академиците Тодор Николов, Атанас Атанасов, Петя Василева, Васил Големански, Дамян Дамянов, Веселин Дренски, Иван Загорчев, Илия Пашев, Олга Полякова-Кръстева, Петър Попиванов, Васил Стурев, Чавдар Стоянов, Христо Цветанов. Също 6-ма други членове на САЧК са ангажирани в Редакционния съвет на списанието, това са академиците Иван Иванов, Ячко Иванов, Владимир Овчаров, Никола Съботинов, Цветан Цветков и чл.-кор. Тони Спасов.

През 2019 г. списанието отбеляза напредък: импакт факторът му е нараснал (0,321 за 2018 г. в сравнение с 0,270 за 2017 г.), а съгласно критерия SJR (SCImago Journal Rank) то попада в категорията Q2 като мултидисциплинарно издание. Пораснал е и броят на посещенията с повече от 4000 в сравнение с 2018 г.

За най-старото и с многогодишна история *Списание на БАН* 2019 г. премина под знака на 150-годишнината на Академията. На практика всички 6 книжки на списанието бяха в една или друга степен, свързани с юбилея, беше създадена и нова рубрика „150 години БАН“, а в рубрика „Архиви на БАН“ бяха публикувани исторически материали по темата. Брой 6 на списанието отрази честването на юбилея.



Беше променен и дизайнът на 4-те корици на списанието: на първа корица със знак за 150-ата годишнина, на втора и трета корица – изданията на Българското книжовно дружество и вида на измененията през годините първи корици на „Списание на БАН“, а на четвъртата корица – на фона на корицата на „Периодическо списание“, портретите на Марин Дринов и на Иван Гешов, както и Уставът на Българското книжовно дружество и три закона за БАН.

Поддържаха се всички 16 традиционни рубрики на списанието с интересни научни и публицистични статии от български и чуждестранни учени, сред тях: рубриката „Научен дял“: 30 статии (5 от тях от Дриновския център на Националния университет „В. Н. Каразин“ (Харков); рубрика-

СЪБРАНИЕ НА АКАДЕМИЦИТЕ И ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТИТЕ

та „Представяме ви“: 12 материала, представящи научни постижения на институти на БАН; рубриката „Хроника“: 22 материала с разнообразна тематика; рубриката „Годишници и юбилеи“: 26 материала за живота и делото на забележителни учени. Списанието продължава да служи като форум на ОС и на Ръководството на БАН, както и на САЧК с публикуване на документи и материали по актуални теми, в т.ч. отчетът на САЧК за 2018 г., правилниците за дейността на САЧК, мнения за изборите на академици и член-кореспонденти, статията „БАН в представите на обществото“ и др.

Редакционната колегия на *Списание на БАН* включва 6-ма академици и член-кореспонденти, (в азбучен ред по имена) Богдан Петрунов, Георги Марков, Иван Загорчев, Христо Цветанов, Чавдар Руменин и Ячко Иванов, а в Редакционния съвет участват 8 членове на САЧК.

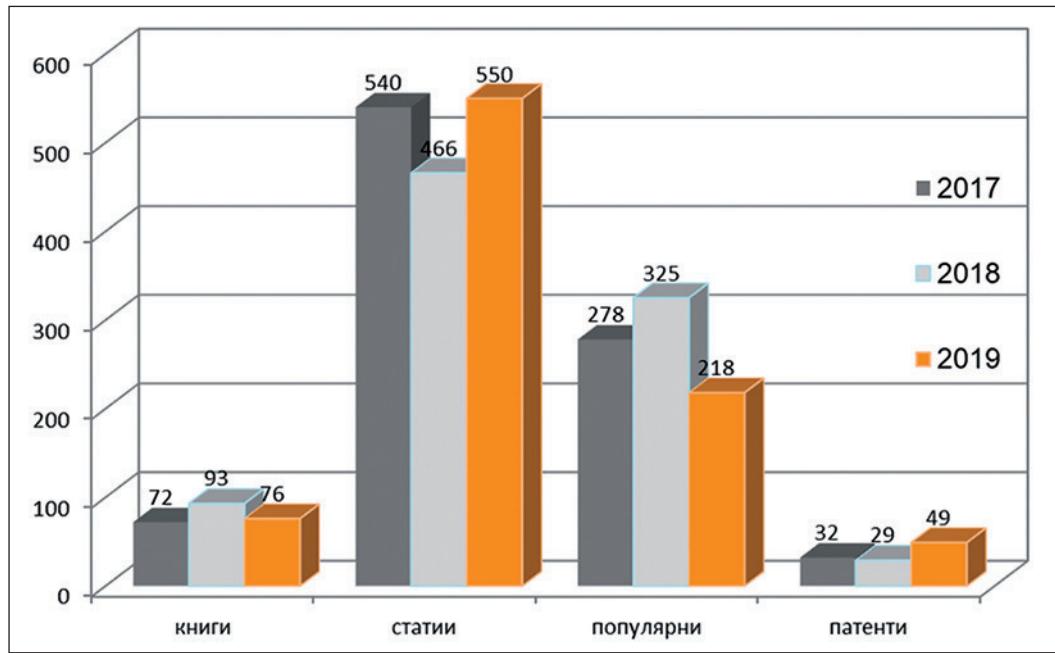
НАУКОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ДЕЙНОСТТА НА САЧК

Представените по-долу данни за дейността на членовете на САЧК през 2019 г. са обобщени по 9 показателя, съгласно 132 подадени отчета, както следва: 1. Публикационна дейност; 2. Участия в научни форуми; 3. Ръководства и участия в изследователски проекти; 4. Педагогическа дейност; 5. Участия в редакционни колегии на периодични издания; 6. Участия в научни съвети, комисии, екс-

пертни съвети, журита по ЗРАС; 7. Рецензии, консултантска и експертна дейност; 8. Ръководства на научни звена и участия в органи на управление; 9. Членство и участие в дейността на международни организации.

Публикационна дейност. Тя е една от най-важните дейности за членовете на САЧК. Фигура 1 я обобщава по 4 показателя: *книги* (публикувани книги, учебници и научни монографии); *статии* (публикувани научни и обзорни статии), *популярни* (публикувани научнопопулярни и/или публицистични статии) и *патенти*. Сравняването на общия им брой през последните 3 години показва лека тенденция към намаляване, но се наблюдава увеличение на броя на научните статии и патенти. Сред отчетените патенти с най-голям брой е акад. Чавдар Руменин от ОИН (22 патента).

В отчетите на 4 отделения са представени и данни за цитирания, както следва: ОПМН: за 12 учени с 3320 цитирания; ОИН: за 3-ма учени с 3081 цитирания; ОБН: за 10 учени с 2200 цитирания; ОИИ: за 5-ма учени с над 150 цитирания и отзива. Учените с най-голям брой цитирания в отделенията, съгласно представените отчети (първите 3-ма) са: ОПМН: Вася Банкова, Николай Денков, Петър Кралчевски; ОИН: Красимир Атанасов (с най-голям брой цитирания за 2019 г. сред всички членове на САЧК – с над 2000 цитирния), Чавдар Руменин, Стефан Хаджитодоров; ОБН: Драга Тончева, Румен Панков, Борис Тенчов; ОИИ: Антон Дончев, Мила Сантова, Светлана Куюмджиева.



Фиг. 1. Публикационна дейност

Участия в научни форуми. Този вид дейност заема значителен дял в дейността на САЧК. Индикаторите, по които тя е оценена са: (i) брой покани (пленарни доклади по покана на организационни или програмни комитети); (ii) брой доклади (научни съобщения); (iii) брой участия в програмни или организационни комитети и (iv) брой сесии (организация и ръководство на секция/сесия на научен форум). Резултатите са обобщени на фиг. 2.

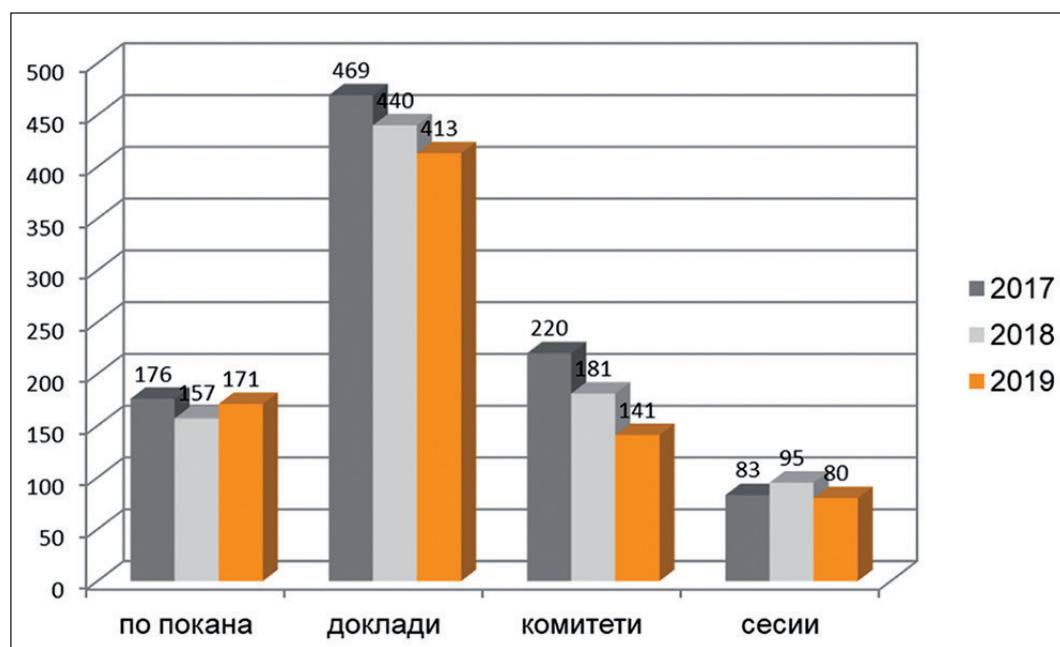
През 2019 г. сред показателите на тази дейност се отбелязва намаление на броя на устните доклади, но има увеличение в броя на поканените лекции. Намалява и броят на участието в програмни комитети и ръководството на сесии/секции.

Ръководства и участия в изследователски проекти. Резултатите от тази дейност за изминалния тригодишен период са обобщени на фиг. 3 по три индикатора: (i) ръководства и участия в научноизследователски проекти, финансиирани от български организации, (ii) такива, финансиирани от международни организации, главно от Европейската комисия (ЕК); (iii) общата стойност на проектите. Допълнително за 2019 г. е включен и показател за финансиране от други източници (най-вече фирми и бизнес организации). През 2019 г. членовете на Събранието имат силна активност като ръководители и участници в изследователски проекти. Общият им брой е впечатляващ (348 проекта, финансиирани от национални и източници от чужбина, в т.ч. ЕК). Стойността на проектите е един от най-трудните за обективизиране показатели, тъй като в някои отчети са посочени само проекти, но не

и тяхната стойност. Липсват данни за конкретната година, а на някои места са посочени сумите на проектите за целите им периоди. Освен това, сумите на проектите, свързани с Центровете за върхови постижения и компетентност, финансиирани по ОП „Наука и образование за интелигентен растеж“ (НОИР), са комплексни за учащищите в тях институти на БАН и на други научни организации, което допълнително затруднява специфицирането на сумите. В някои от отчетите проктите по ОП НОИР са отнесени към тези с финансиране от програми на ЕК и други международни организации. В графиката на фиг. 3 те са отнесени към индикатора за финансиране от български организации.

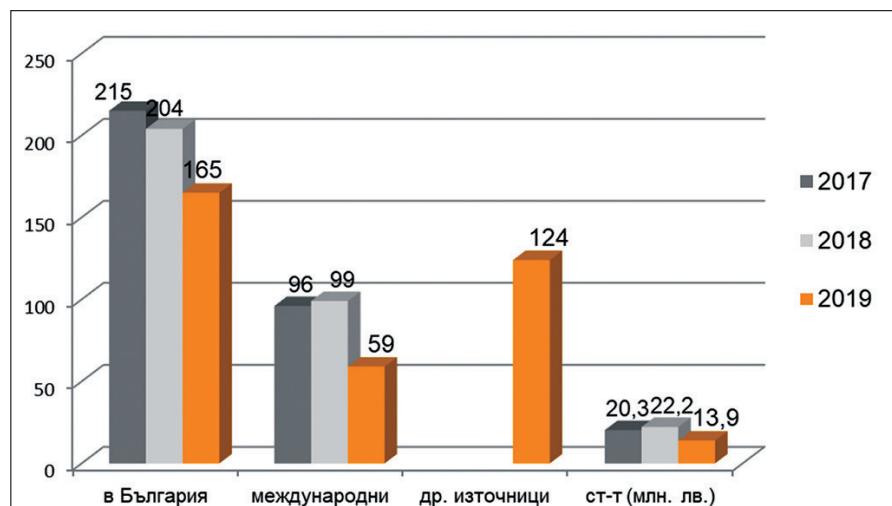
Педагогическа дейност. Отчитането на тази дейност е по следните индикатори: (i) брой лекции; (ii) брой ръководства на научни семинари и лекции с общ характер, в т.ч. и лекции пред регионалните академични центрове (РАЦ); (iii) брой ръководства на докторанти. За първи път през 2019 г. лекциите се отчитат като брой, а не като часове или лекционни курсове (както беше през предишни години), поради което не са посочени сравнителни данни за изминал период. По линията на РАЦ са изнесени 7 лекции – най-активни са ОИН (4 лекции) и ОХОН (3 лекции). Отбелязва се тенденция към намаляване на броя на докторантите през последните три години (фиг. 4).

Ръководства/участия в редакционни колегии на периодични издания. По тези показатели, отчитащи поотделно редакционните колегии у нас и в чужбина (фиг. 5), през 2019 г. се наблюдава

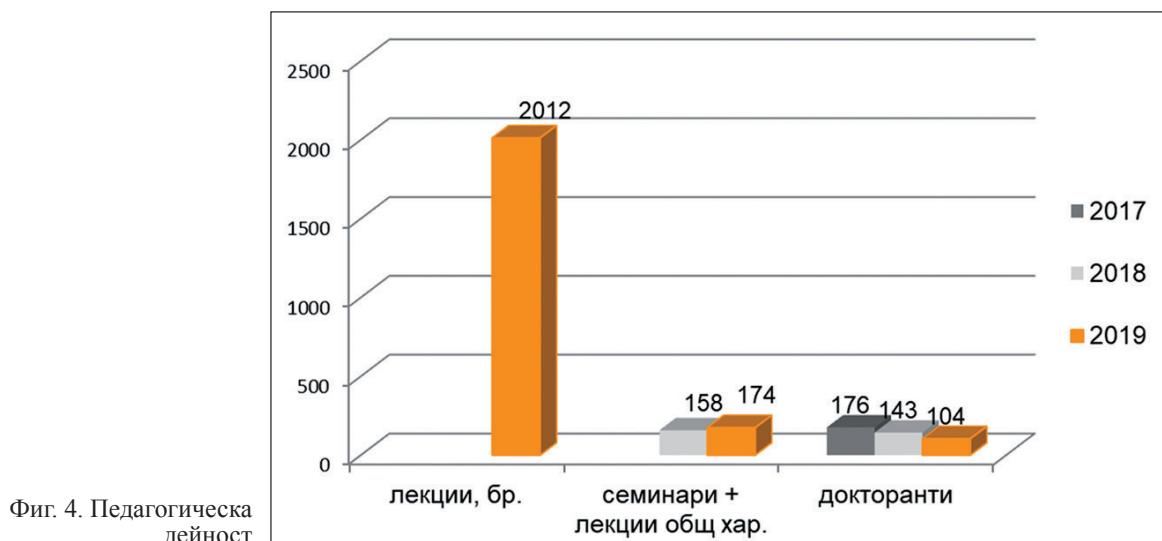


Фиг. 2. Участие в научни форуми

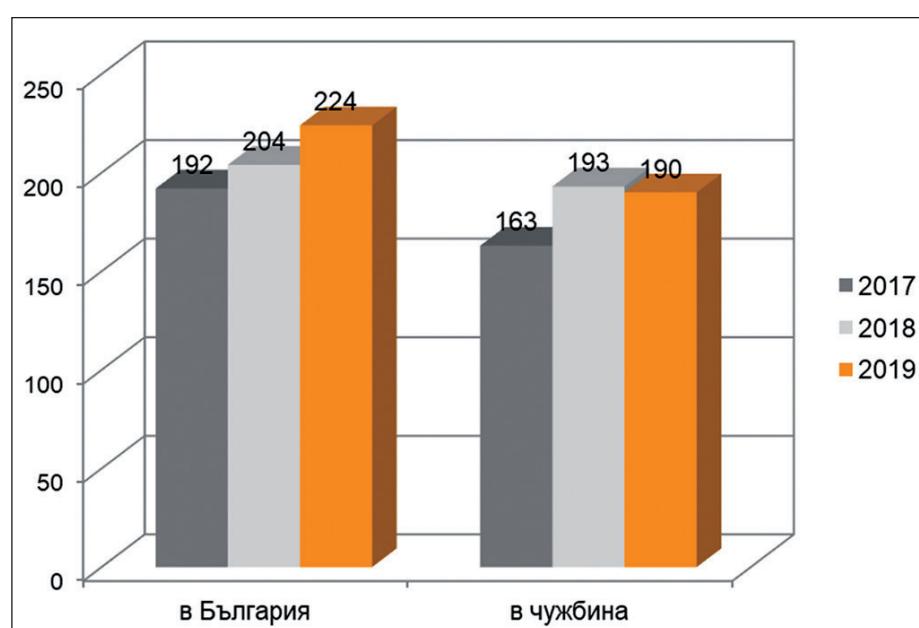
СЪБРАНИЕ НА АКАДЕМИЦИТЕ И ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТИТЕ



Фиг. 3. Ръководства и участия в изследователски проекти



Фиг. 4. Педагогическа дейност

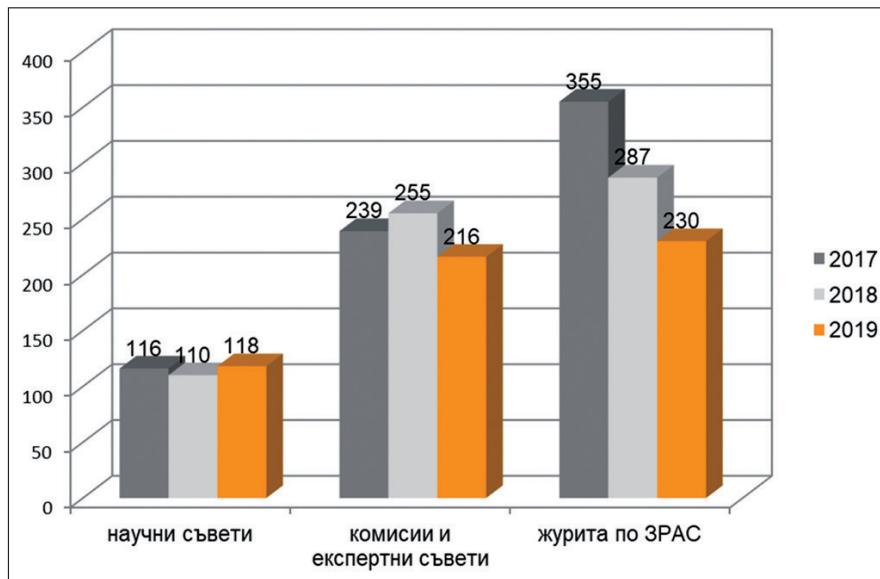


Фиг. 5. Ръководства/ участия в редакционни колегии на периодични издания

увеличение на общия брой (414 участия), главно за сметка на участия в редколегии на периодика, издавана в страната.

Участия в научни съвети, комисии, експертни съвети и журита. Съпоставянето на резултатите през последните три години (фиг. 6) показва намаляване на броя на участията в научни съве-

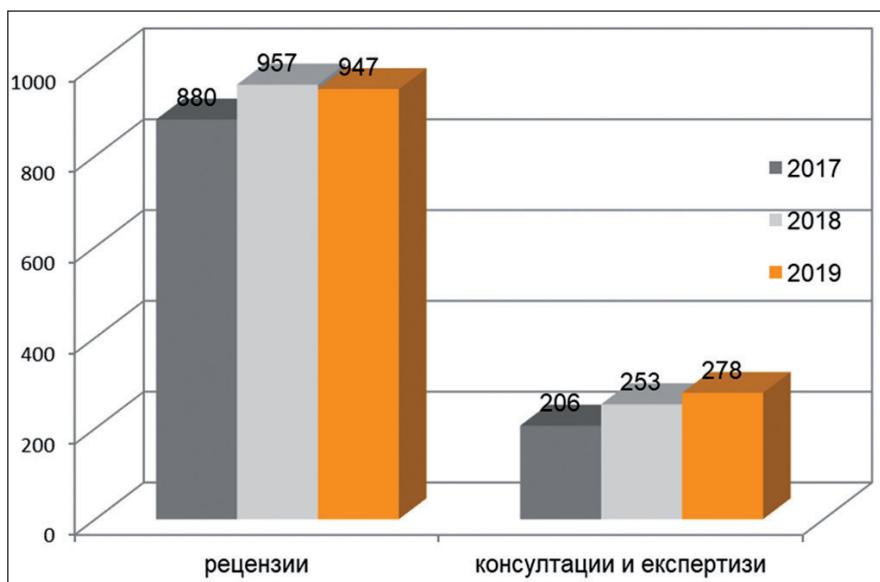
ти, комисии, експертни съвети и журита по ЗРАС, като най-осезаемо е това намаление за журита по ЗРАС. Една от причините за това са промените в Правилника за прилагане на ЗРАС, свързани с изискванията за регистрация на членове на журита в НАЦИД. Друга причина е намаляващият брой докторанти, очертаващ се като трайна тенденция през последните години.



Фиг. 6. Участия в научни съвети, комисии, експертни съвети, журита

Рецензии, консултантска и експертна дейност. Тук резултатите са обобщени по два индикатора: (i) брой рецензии (такива по ЗРАС, рецензии на монографии, учебници, научни отчети и изследователски проекти) и (ii) брой консултации

и експертизи, които включват експертни мнения и становища за стопански, държавни и други организации (фиг. 7). През 2019 г. членовете на САЧК показват активна рецензентска дейност, а също и консултантска и експертна дейности за стопански,



Фиг. 7. Рещенции, консултантска и експертна дейност

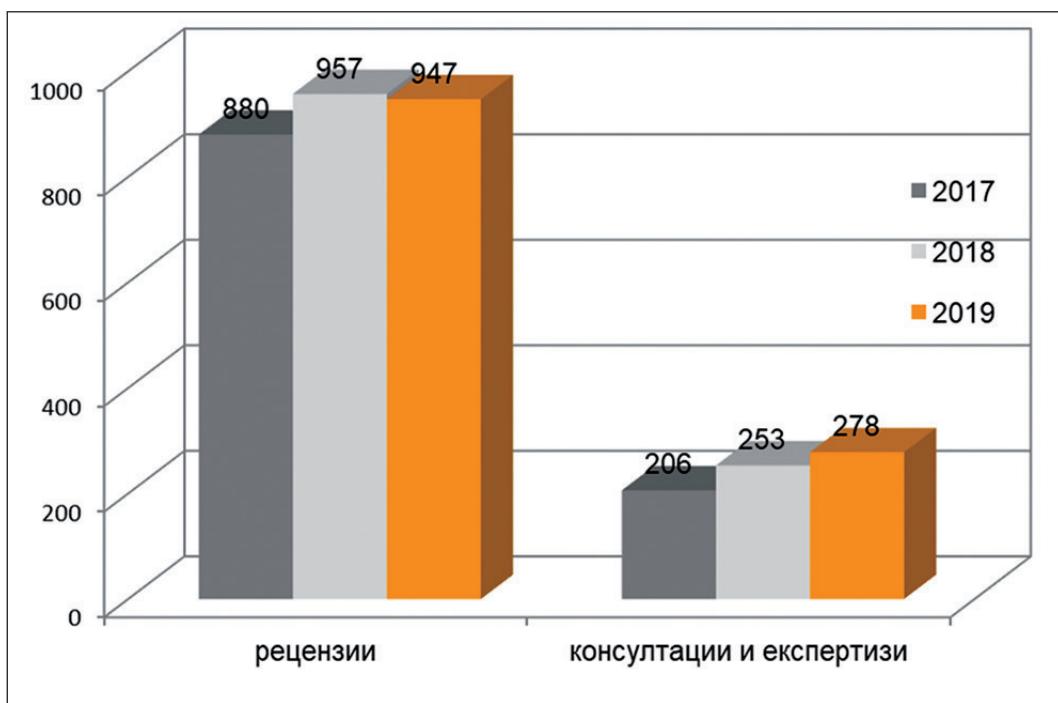
СЪБРАНИЕ НА АКАДЕМИЦИТЕ И ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТИТЕ

държавни и други организации. Броят за 2019 г. е увеличен, главно за сметка на броя на консултациите и експертизите.

Ръководство на научни звена и участие в органи на управление; членство и участие в дейността на международни организации. Фигура 8 обобщава резултатите по тези два показателя.

Наблюдава се тенденция към увеличение на броя на ръководствата и участията в органи на управление на организации в страната и чужбина. От този брой 209 са в България и 37 – в чужбина.

Таблица 1 илюстрира международната видимост на членовете на САЧК. Тя обобщава председателства, членства и участие в дейности на международни организации на членове на Събранието. Резултатите показват статистиката по отделения. Имаме общо 107 председателства и участия, почти няма член на САЧК, който да не е ангажиран с международна дейност. Трябва да споменем, че редица членове на САЧК са и членове на чуждестранни академии на науките и почетни доктори на чуждестранни университети, а 3-ма номинират кандидати за Нобелова награда.



Фиг. 8. Участие в органи на управление и международни организации

Таблица 1

Международна дейност на САЧК по отделения с брой председателства/участия в международни организации

Отделение	Брой
ОПМН	41
ОИН	14
ОБН	9
ОМН	7
ОАЛН	18
ОХОН	11
ОИИ	7

Обобщавайки наукометричните показатели, средностатистически за член на САЧК се получават следните резултати за 2019 г.: 7 публикации (книги, статии, патенти); 6 участия в научни форуми; 3 проекта (ръководство или участие): 15 лекции; по-малко от 1 докторант; 3 участия в редколегии на периодични издания; 4 участия в научни съвети, комисии, експертни съвети и журити по ЗРАС; 9 рецензии, консултации и експертизи; 2 ръководства/участия в органи на управления; 1 членство/участие в международни организации. Може да се обобщи, че в сравнение с 2018 г. има запазване на нивото на преобладаващата част от показателите (с изкл. на броя на докторантите), а като цяло през изминалия 3-годишен период 2017 – 2019 г. се наблюдава устойчива публикационна, проектна, лекторска, педагогическа и експертна дейност на САЧК.

Допълнителни приноси на учените от Отделението по изкуство и изкуствознание. Дейността им в областта на културата дава съществен принос към дейността на САЧК. По-долу са изброени най-значимите резултати от творческата им дейност, която през 2019 г. включва 670 събития (действията, съвпадащи с тези на останалите отделения, са отразени в обобщените показатели по-горе):

13 книги, приети за печат (8 у нас, 5 в чужбина) от акад. Пламен Карталов, чл.-кор. Алек Попов, Иван Гранитски, Светлана Куюмджиева;

8 изложби (5 в България, 3 в чужбина) от акад. Крум Дамянов, чл.-кор. Андрей Даниел, чл.-кор. Мила Сантова;

11 авторски музикални произведения от акад. Васил Казанджиев, акад. Георги Минчев;

17 филма (кино- и телевизия) и концертни представления (7 в България, 10 в чужбина) от акад. Людмил Стайков, чл.-кор. Алек Попов, акад. Васил Казанджиев, акад. Георги Минчев;

15 участия в журита по професионални направления от акад. Георги Минчев, акад. Людмил Стайков, акад. Пламен Карталов, чл.-кор. Иван Гранитски;

1 нова музикална постановка – мюзикъл „Клетниците“ от акад. Пламен Карталов;

10 фестивални участия (6 в чужбина, 4 в България) от акад. Пламен Карталов, чл.-кор. Алек Попов и Иван Гранитски;

102 редакторства и съставителства на научна и художествена литература от чл.-кор. Иван Гранитски (100), чл.-кор. Мила Сантова;

283 интервюта и изяви в медиите от академиците Антон Дончев, Васил Казанджиев, Георги Минчев, Крум Дамянов, Людмил Стайков и член-кореспондентите Алек Попов, Андрей Даниел, Иван Гранитски, Мила Сантова;

110 общественозначими прояви от акад. Антон Дончев, член-кореспондентите Иван Гранитски и Мила Сантова.

Други активности по отделения. Бяха отчетени и редица други дейности, които показват ангажираност на членовете на САЧК със социално-значими дейности от общонационален характер: научен симпозиум „Деменции – state of art, диагностика, лечение и грижи“ с организатор акад. Лъчезар Трайков (ОМН); принос към изготвянето на становището на БАН във връзка с позицията на МАНУ относно произхода на македонския език от акад. Иван Радев и чл.-кор. Емилия Пернишка (ОХОН); предложени инициативи за промяна на модела на техническото образование у нас (ОИН); възобновяване на кинолекторията с прожекции на значими български и чуждестранни филмови продукции с инициатор и реализатор акад. Людмил Стайков (ОИИ); ОАЛН отчита редица приноси за решаване на важни практически проблеми като: получаване на първото защитено наименование за произход „Странджански манов мед“ (акад. Атанас Атанасов); разработване на ново поколение космически храни за Европейската космическа агенция (акад. Цветан Цветков); предпазване на дъбовите гори от гъбични заболявания (чл.-кор. Пламен Марков); разработване на нови млечнокисели щамове, хранителни добавки, храни и биокозметика (акад. Мария Балтаджиева, член-кореспондентите Йорданка Кузманова, Стефан Драгоев, Атанас Павлов).



Получаване на първото защитено наименование за произход „Странджански манов мед“ със съдействието на акад. А. Атанасов

Премиери на книги. През 2019 г. се състояха и редица премиери на книги, за които бяха разпратени покани за участие до членовете на САЧК. Сред тях: акад. Никола Съботинов – „Лазерът“, представена от акад. Ангел Попов; чл.-кор. Алек Попов – „Спътник на радикалния мислител“; акад. Константин Косев – „Двубоят Горчаков–Бисмарк

СЪБРАНИЕ НА АКАДЕМИЦИТЕ И ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТИТЕ

и съдбата на България“ и „Бисмарк. Източният въпрос и българското освобождение. 1856 – 1878“; акад. Михаил Виденов – „Избрани студии“; акад. Георги Марков – „Душесловие на историята“; чл.-кор. Владко Панайотов – „Срещата на две хилядолетия през моя поглед“; чл.-кор. Иван Гранитски – трилогията „Стрелата на времето“, „Зазоряване“, „Атлантида“; чл.-кор. Иван Илчев – „Розата на Балканите“; акад. Георги Минчев – „Думи вместо ноти“; акад. Васил Гюзелев – „Извори за кръстносните походи от 1443 – 1444 година“; чл.-кор. Иван Гранитски и Иван Маразов: „Залмоксис“; чл.-кор. Ангел Стефанов – „Социални и философски детерминанти на науката в България от средата на миналия век“; акад. Васил Сгурев – „Курският сблъсък“ (повторно издание, поради големия интерес към книгата).

Награди и признания за членове на САЧК.

През 2019 г. бяха връчени редица награди на членове на САЧК, сред които четири държавни награди за: акад. Владимир Овчаров (орден „Св. св. Кирил и Методий“ с огърлие за принос в развитието на медицинската наука и образование в България), акад. Чавдар Руменин (орден „Св. св. Кирил и Методий“ I степен за заслуги в областта на науката); акад. Ангел Гъльбов (орден „Св. св. Кирил и Методий“ I степен за принос в сферата на образоването и науката); чл.-кор. Чавдар Славов (орден „Стара планина“ I ст.). Признание за заслугите им е изказането на президента Румен Радев на церемонията по връчването на отличията: „Знак за виталността на нашата нация са успехите на световно ниво, които са постигнали видните българи, наградени днес с държавни отличия“.



Акад. Владимир Овчаров, акад. Чавдар Руменин, акад. Ангел Гъльбов с държавни отличия, връчени от президента на Р България Румен Радев

Двама от членовете на САЧК получиха награди „Питагор“: чл.-кор. Красимир Данов (голямата награда „Питагор“ за цялостен принос в развитие на науката 2019 г.) и чл.-кор. Светлана Куомджиева (награда „Питагор“ за утвърден учен в областта на социалните и хуманитарните науки).

Членове на Събранието получиха и редица други национални и чуждестранни награди и признания за своята дейност: чл.-кор. Александър Костов с Орден на Звездата на Италия за приноса му към развитието на отношенията между

двете държави в областта на науката и културата; чл.-кор. Григор Горчев с френско държавно отличие „Офицер на ордена на академичните палми“ и „Заслужил лекар на Югоизточна Европа“; чл.-кор. Алек Попов стана носител на наградата за принос в развитието на литературата на Балкани – „Прозарт“; чл.-кор. Николай Денков с годишна награда „Solvay Prize“ за високи научни постижения и спечелен конкурс за проект за върхови научни постижения „Вихрен“ на МОН и ФНИ; чл.-кор. Константин Хаджииванов с признание



Акад. Георги Минчев, почетен гражданин на София

от китайска научна институция, а чл.-кор. Драга Тончева – от Университета „Тайпе“, Тайван; акад. Христо Цветанов е избран за оценител на институти на Чешката академия на науките, чл.-кор. Николай Цанков е удостоен със званието „Доктор хонорис кауза“ на Медицинския университет – Щип, Македония, а акад. Богдан Петрунов – „Доктор хонорис кауза“ на Медицинския университет – Плевен; акад. Петя Василева с медал „Филатов“ и грамота за цялостен принос на Медицинския университет – Варна; акад. Георги Минчев стана почетен гражданин на София; акад. Георги Марков получи званието „Следовник на народните будители“, а чл.-кор. Иван Гранитски – националната литературна награда „Георги Джагаров“ и националната награда за политическа журналистика и публицистика „Георги Кирков – Майстора“. Почетни грамоти и награди са получили и академиците Дамян Дамянов и Богдан Петрунов, както и член-кореспондентите Димитър Иванов, Стефан Костянев, Иван Илчев и Стоян Буров.

В заключение в годината на 150-ата годишнина на БАН членовете на Събранието на академиците и член-кореспондентите са постигнали значими резултати, с което дават своя традиционен принос за развитието на науката, духовността, културата и икономиката в интерес на БАН и

българското общество. За отбележване на 150-ия юбилей на Академията беше извършена огромна по обем работа и трябва да отбележим, че честването му даде възможност по един много достоен начин да представим историята на Академията, да припомним на обществеността имената и заслугите на видни личности от нашата история, работили в Академията, да покажем съвременните научни постижения на колективи и отделни личности от институтите и лабораториите на БАН, да засилим медийното присъствие на членовете на САЧК и като краен резултат да допринесем за нарасналния обществен престиж на Академията и на учените у нас.

Благодарности: Изказвам благодарност на съветарите на отделенията за извършената от тях работа по обобщаване на индивидуалните отчети на членовете на отделенията (чл.-кор Красимир Данов, акад. Чавдар Руменин, чл.-кор Драга Тончева, акад. Иван Миланов, чл.-кор Пламен Минчев, чл.-кор Ангел Стефанов и чл.-кор Светлана Куюмджиева). Специални благодарности и на акад. Ячко Иванов за подробния отчет по работата на общоакадемичния семинар и дейността на „Списание на БАН“, а също и на Мирослава Митрович за нейната оперативност и съдействие по събиране на материалите за отчета.



НАЦИОНАЛНАТА АКАДЕМИЧНА МРЕЖА

ОТЧЕТ НА НАЦИОНАЛНАТА АКАДЕМИЧНА МРЕЖА НА БАН ЗА 2019 Г.

През отчетния период в различните региони на страната, следвайки главната цел на Националната академична мрежа в зависимост от специфичните условия на регионите, дейностите на регионалните академични центрове се осъществяваха при тясното взаимодействие на научни институти на БАН с общински и областни структури, университети на територията на

региона, бизнес и индустрия, музеи, училища, читалища.

През 2019 г. бяха подписани меморандуми за сътрудничество между Българската академия на науките и общините Плевен, Бургас и Русе, с които се продължава сътрудничеството, заложено в предишни меморандуми, подписан през 2014 г.



Сн. 1. Подписване на Меморандум за сътрудничество между Българската академия на науките, представяна от председателя акад. Юлиан Ревалски с Община Плевен, представлявана от кмета Георг Спартански



Сн. 2. Подписване на Меморандум за сътрудничество между Българската академия на науките, представяна от председателя акад. Юлиан Ревалски с Община Бургас, представлявана от кмета Димитър Николов и Областна администрация Бургас, представлявана от областния управител Вълчо Чолаков

Национални и международни научни форуми. През март 2019 г. Медицинският университет – Плевен беше домакин на Деня на биомедицината, който се проведе под патронажа на председателя на БАН акад. Юлиан Ревалски и кмета на Об-

щина Плевен Георг Спартански. Научният форум се организира от Регионалния академичен център, Плевен с подкрепата на БАН и в тясно сътрудничество с Националната академична мрежа.



Сн. 3. Ден на биомедицината



От 31 октомври до 2 ноември 2019 г. в Медицинския университет – Плевен се проведе Юбилейна научна конференция „45 години на висшето училище в Плевен“, с участието на Българската академия на науките. Научният форум беше посветен на 150-годишнината от създаването на БАН и се осъществи под почетния патронаж на акад.

Юлиан Ревалски. В Юбилейната конференцията Българската академия на науките взе участие със самостоятелна научна секция „Биомедицина и нанотехнологии“, в рамките на която учени от Института по електроника изнесоха доклади за приложението на тъканното инженерство и нанотехнологиите в областта на биомедицината.



Сн. 4. Юбилейна научна конференция „45 години на висшето училище в Плевен“

НАЦИОНАЛНАТА АКАДЕМИЧНА МРЕЖА

През април 2019 г. в Долна Митрополия се проведе Годишната международна конференция на факултет „Авиационен“. Съорганизатори на форума бяха Регионалният академичен център – Плевен, факултетът „Системи за авиационна сигурност“ на Военновъздушната академия „Хенри Конда“ в Брашов, Република Румъния, факултетът „Национална сигурност“ на Университета по военни науки във Варшава, Република Полша, Съюзът на учените в България – клон Плевен. Участваха проф. д-р Петър Петров – главен координатор на Националната академична мрежа и доц. Теодора Вълкова, координатор на РАЦ – Плевен и член на Международния научен комитет на конференцията. Бяха представени над 70 научни доклада в девет основни направления.

През месец май в Казанлък се проведе научна конференция „Българската маслодайна роза – история, традиции, наука“, посветена на 150 години Българска академия на науките. Основен организатор на форума беше **Регионалният академичен център – Казанлък**, в който активно участие взеха учени от ССА и БАН. Конференцията премина под мотото „Българска маслодайна роза, етерично маслени култури, биоразнообразие – уникатност и научни подходи“. В рамките на два дни представители на академичната общност в България представиха свои доклади и научни разработки: „Автентичност и качество на ароматични продукти на български рози – бърза оценка чрез традиционни инструментални методи и „електронно обоняние“ – лектор проф. д-р Людмил Антонов, Институт по органична химия – БАН; „Българското розово масло – уникатен етнофармакологичен ресурс“, представена от доц. Милка Милева от Института по микробиология при БАН; „Медицински видове от българската флора, съхранявани в колекцията на ИРГР – Садово, и възможности за тяхното практическо използване“ с лектор доц. Катя Узунджалиева; „Изследователски програми и постижения на Института по овоощарство – Пловдив“, представена от проф. Заря Ранкова; „Постиженията на ИРЕМК в селекцията на ароматни и медицински растения“ с лектор гл. ас. Ана Добрева от Института по розата.

Регионалният академичен център, Велико Търново беше съорганизатор на петата научна конференция с международно участие „Културно-историческо наследство: опазване, представяне, дигитализация“ (KIN2019). Основни организатори са Българската академия на науките (Институтът по математика и информатика, Националният археологически институт с музей и Научният архив), СУБ, клон Велико Търново. Конференцията беше посветена на 550 години от връщане мощите на св. Йоан Рилски от Търново в Рилския манастир и 150 години от създаването на Българската академия на науките, както и на 150 години от основаването на читалище „Надежда – 1869“. Основните направления на конференцията са опазването, дигитализа-

цията и представянето на културно-историческото наследство, а основният акцент – съвременните изследователски тенденции и иновативни приложения в тази широкоспектърна област, както и българският опит в представянето и дигитализацията на научно и културно наследство.

Регионалният академичен център, Велико Търново се включи в Организационния комитет на научния интердисциплинарен семинар „Информационно общество“, който е форум за научни дискусии и инициативи, свързани с приложението на съвременните технологии и иновации в хуманитарните и други науки. Доклад на форума на тема „Жените в математиката“ изнесе проф. д-р Стефка Буюклиева.

През септември във Велико Търново се проведе кръгла маса на тема „Институтите на БАН във Велико Търново – тенденции и перспективи“, посветена на 150-годишнината на Българската академия на науките. Срещата беше организирана от Регионалният академичен център във В. Търново. От страна на БАН участие взеха чл.-кор. Костадин Ганев, заместник-председател на БАН, акад. Димитър Димитров, акад. Петър Кендеров, доц. д-р Петко Христов, директор на ИЕФЕМ, проф. д-р Петър Бойваленков, зам.-директор на ИМИ, доц. д-р Людмила Кабаиванова, научен секретар на ИМ „Стефан Ангелов“, както и учени, работещи в звената на БАН във Велико Търново. Бяха представени институти и техните звена във Велико Търново – ИМИ (Институт по математика и информатика), ИР (Институт по роботика), ИМ (Институт по микробиология). Обсъдиха се възможности за разширяване на присъствието на БАН в града, по точно създаване на звено към ИЕФЕМ, а също и възможностите за сътрудничество с Великотърновския университет. Проведе се ползотворна дискусия с участието на представителите на БАН и гости от академичната общност на града. Засегнати бяха темите за научната инфраструктура, националните и международните проекти. Зам.-председателят на БАН чл.-кор. Ганев представи пред участниците целите и задачите пред Националната академична мрежа като механизъм за връзка на Академията с научните, образователните, културните институти и бизнеса в различните региони на страната. Инициаторът и главен организатор на Ученическия институт по математика и информатика на БАН акад. Петър Кендеров обярна внимание на младежката дейност към Академията и на развитието на образователната система в България.

Регионалният академичен център, Русе беше съорганизатор на форум на тема „Съвременните предизвикателства пред осъществяването на регионалните политики 2021 – 2027“. Участие във форума взеха Пенчо Милков, кмет на Община Русе, Андрей Грамов, генерален консул на Руската федерация в България в град Русе, представители на Българската академия на науките,

преподаватели от Русенски университет „Ангел Кънчев“. На форума се обсъдиха проблеми на социалното и бизнес развитие на Руе и региона. Изключително интересни за присъстващите бяха презентациите на учени от Българската академия на науките „Изграждане на АЕЦ Белене – нуждата от нови енергийни мощности“, на инж. Антон Иванов, член на експертния екип на Института за икономически изследвания при БАН, разработил проекта „Национална стратегия в областта на енергетиката, с фокус върху електроенергетиката, с визия до 2050 г.“, а също и „Аспекти на развитието на земеделието и селските райони“ на доц. Огнян Боюклиев, от Института за икономически изследвания при БАН.

Регионалният академичен център в Бургас и Търговската индустриска камара (ТИК) – Бургас организираха шеста поредна среща „Жените от науката и бизнеса“. В нея участие като лектори взеха акад. Димитър Димитров и акад. Атанас Атанасов, членове на САЧК на БАН. Академик Атанас Атанасов изнесе лекция на тема „Българското земеделие, здравето и дълголетието“. Като управител на Съвместен геномен център към СУ „Св. Кл. Охридски“ и учен в областта на генното инженерство, той говори за новите технологии, здравословното хранене и възможностите за повишаване качеството на човешкия живот. Академик Димитър Димитров представи своята и тази на науката гледна точка за „Ролята на преговорите при разрешаване на конфликти“. Лекциите предизвикаха много въпроси, становища и интересни дискусии сред присъстващите. Събитието беше уважено от почетния консул на Австрия в Бургас, доц. Радостина Иванова, от зам.-кмета на Община Бургас Руска Бояджиева и зам.-председателя на ТИК – Бургас, инж. Видка Вълчева. В срещата взеха участие повече от 60 делови жени, представители на бизнеса и науката, институциите и обществения живот на област Бургас.

Регионалният академичен център, Бургас е съорганизатор на XIX национален симпозиум „Полимери 2019“ с международно участие. В научния форум взеха участие учени от 8 страни (Япония, Гърция, Холандия, Словакия, Румъния, Турция, САЩ и България) и 3 континента. Учените обсъдиха най-новите открития и разработки в областта на химията на полимерите, материалите и технологиите, като фокусът тази година е поставен върху напредъка в синтеза и характеризиране на полимерите; полимерно инженерство, обработка и рециклиране; полимерни наночастици и нанокомпозити; биополимери и биосвързани материали; иновативни технологии и приложения; моделиране и теория на реакцията.

Институтът по математика и информатика при Българската академия на науките, под патронажа на ЮНЕСКО и Община Бургас организира Деветата международна конференция „Цифрово представяне и опазване на културно и научно наследство“

– DiPP2019. Съорганизатори на събитието бяха Регионалният академичен център, Бургас, Регионалният исторически музей, Бургас и Бургаският свободен университет. Конференцията представи иновации, проекти, научни и научноприложни разработки в областта на цифровото документиране, архивирането, представянето и запазването на световното и националното материално и нематериално културно и научно наследство. Форумът демонстрира иновативни технологии и прототипи, включително дигитални архиви, виртуални музеи и дигитални библиотеки, които са резултат от установени практики и постижения в областта. Представителите на публични и специализирани библиотеки, музеи, галерии, архиви, центрове, както национални, така и чуждестранни изследователски институции и университети участваха и размениха опит, идеи, знания и най-добри практики в тази сфера. В рамките на конференцията Регионалният академичен център, Бургас организира представяне на Пекинския университет „Ренмин“.

Регионалният академичен център, Бургас е съорганизатор на Международната научна конференция „Културното наследство на Странджа – богатство, рискове, предизвикателства“ с участието на повече от 20 учени от областта на културата от България, Гърция и Норвегия. На форума бяха представени научни доклади за историята на Странджа в периода на Античността и Средновековието, археологическите проучвания в региона, иконите и ръкописно-документалните богатства на Странджанския край, нестинарската традиция у нас и в Гърция.

В Бургас Регионалният център организира провеждане на Нощ на учените, в която взеха участие Димитър Николов, кмет на община Бургас, акад. Веселин Дренски, директор на Института по математика и информатика при БАН и проф. Сотир Сотиров, зам.-ректор на Университета „Проф. д-р Асен Златаров“. При откриване на събитието проф. д-р Севдалина Турманова изнесе лекция на тема „Полимерните замърсители – тихата заплаха за човечеството“. Академик Дренски обяви създаването на изнесена лаборатория на Института по математика и информатика при БАН, която ще се структурира през 2020 г. в Бургас. Тя ще се занимава с дигитализация и технологии за е-общество. В лабораторията ще работят учени от Бургас, а главната цел е тя да служи за база за изграждането на млади учени и налагането на града като водещ ИТ хъб.

В Регионалния академичен център, Варна във връзка с честването на Международния ден на Черно море и 150-ата годишнина на Българската академия на науките през октомври 2019 г. в Института по океанология, се проведе семинар на тема „Координатни и височинни системи в Република България – приложение в морската практика за устойчив син растеж“, с участието на представи-

НАЦИОНАЛНАТА АКАДЕМИЧНА МРЕЖА

вители на Морска администрация, Военноморския флот и ВУЗ. Експонирана беше изложба в централното фоайе на БАН за ролята на научноизследователския кораб „Академик“, чиято 35-годишнина беше чествана. През септември 2019 г. Регионалният център, Варна участва в Европейска нощ на ученици, където бяха представени научни достижения по забавен и достъпен начин пред широката общественост. Събитието е посветено на 150-ата годишнина на Българската академия на науките, 100 години от създаването на Международния астрономически съюз, 35 години НИК „Академик“ и 45 години от откриването на първата експозиция в Етнографския музей, Варна.

Регионалният академичен център в Пловдив заедно с Регионалния исторически музей организира юбилейна сесия „Иван Евстратиев Гешов – велик пловдивчанин, значима личност от края на Българското възраждане, строител на съвременна България“, посветена на 150-годишнината на Българската академия на науки. Повод за провеждането на юбилейната сесия е 170-ата годишнина от рождениято на Иван Евстратиев Гешов. В сесията взеха участие Александър Държиков, зам.-кмет „Култура и туризъм“ на Община Пловдив и чл.-кор. Константин Хаджииванов, зам.-председател на БАН, д-р Стефан Шивачев – директор на Регионалния исторически музей в Пловдив, доц. Даниел Вачков – директор на Института за исторически изследвания на БАН. Докладите бяха посветени на живота и делото на Иван Евстратиев Гешов като председател на Българското книжовно дружество (1898 – 1911) и на Българската академия на науки (1911 – 1924).

В **Регионалния академичен център, Монтана** се проведе Ден на българската наука в Монтана на тема „Българският Северозапад в историческите изследвания“, посветен на 150-годишнината от основаването на Българската академия на науките. Доклади на форума изнесоха акад. Ячко Иванов и чл.-кор. проф. дин Александър Костов от Института по балканистика с Център по тракология при БАН (ИБЦТ). Академик Иванов представи историята на академичния състав от Северозападна България и направи дарение от книги на библиотеката, и аbonаменти на списания на 18 училища в Монтана и околните села, на Историческия музей и Художествената галерия. В рамките на форума беше представен сборникът „Българският Северозапад в Европа – история и култура“ (издателство „Тендрил“). Това е първото издание на новооткрития филиал на Института за балканистика с Център по тракология при БАН в град Монтана. Сборникът включва десет статии и студии на учени от ИБЦТ-БАН, Регионалния исторически музей, Монтана и Държавния архив, Монтана, които разказват за културното, социалното, икономическото и технологичното богатство на Монтана и региона, започвайки със съкровището от Якимово и стигайки до традициите в опазването на култур-

но-историческото наследство днес. Сборникът се посвещава на 150-годишнината от основаването на Българската академия на науките.

Регионалният академичен център, Шумен организира редица събития за популяризиране на астрофизиката и постиженията в тази област сред ученици, студенти и докторанти: национална научна конференция с международно участие „Природни науки“ и студентски научни конференции „От атома до Космоса“ и „Екология и околна среда“. Бяха проведени: наблюдение на зимното звездно небе и Марс с ученици от гимназиите; експонирана изложба „Жените в астрономията“ с презентация; празник на пролетното равноденствие с деца от детските градини; концерт „Музиката на Космоса“ в навечерието на Деня на космонавтика; конкурс за деца за рисунка на тема „Ограничаване на светлинното замърсяване“ по случай Деня на светлината; наблюдение на Сълнцето по повод 100 години от пълното слънчево затъмнение и презентация за Общата теория на относителността; нощно наблюдение на лятното небе и Юпитер за ученици V – VI кл. по повод края на учебната година; празник на лятното слънцестоеене с деца от летните занимални в Шумен; експонирана изложба „100 астрономически изображения“; наблюдение на частичното лунно затъмнение; нощно наблюдение на Луната и Сатурн по повод 50 години от кацането на човек на Луната; наблюдение на пасажа на Меркурий.

Регионалният академичен център, Шумен работи съвместно с Института по астрономия при БАН по изпълнението на проект от Пътната карта на националната научна инфраструктура.

Регионалният академичен център, Добрич организира и проведе Международна конференция „Науката в полза на бизнеса“, посветена на 150 години от създаването на Българската академия на науките. В конференцията взеха участие учени от Великобритания, Русия, Украйна и България. Изнесени бяха 40 научни статии в четири различни секции „Образователен мениджъмент“, „Икономика и управление“, „Туризъм“ и „Студентско науч-



Сн. 5. Международна конференция „Науката в полза на бизнеса“ в Добрич



Сн. 6. Международен семинар „Индустрия 4.0“, организиран от РАЦ, Габрово

но творчество“. Пленарният доклад беше изнесен от акад. Ячко Иванов, в който бяха представени предизвикателствата на 4-та индустриална революция, решаването на неотложните екологични проблеми и осигуряването на устойчиво развитие.

Регионалният академичен център в Габрово участва в организацията и провеждането на Европейски ден на индустрията „Ителигентна, иновативна и устойчива индустрия“ през февруари 2019 г. и в международен семинар на тема „Индустрия 4.0“ в контекста на Платформата за обмен на знания (KEP) на ЕК, проведен през септември.

Регионалният академичен център, Стара Загора проведе кръгла маса за обсъждане на Стратегия и визия за икономическо развитие на Стара Загора и региона и на развитието на биоикономиката в област Стара Загора. В партньорство с БАН и Тракийския университет РАЦ, Стара Загора организира и проведе кръгла маса „Дигитализация и Индустринг 4.0“.

В Разград Регионалният академичен център проведе два научни форума: научен семинар в направление „Нови материали и нанотехнологии“ и конференция с международно участие „Нови индустрии, дигитална икономика, общество – проекции на бъдещето – II“. В тях участваха учени от Института по физикохимия – БАН, преподаватели, студенти и представители на бизнеса от региона.

Регионалният академичен център, Смолян взе активно участие в проучвания на екологията в Смолянска община и област. Резултати от „Начал-

но обследване на екологичната полезност към човешкото здраве на зададени туристически места в област Смолян“ бяха представени пред Регионалния съвет за развитие на Южен централен район на заседанието в Пловдив през април 2019 г.

Регионалният академичен център, Сливен заедно с Община Сливен проведе кръгла маса през юни „Бизнес и културен туризъм“, в рамките на която бяха обсъдени проблемите и набелязани направленията за развитие на културния туризъм в Сливен и Сливенския регион.

Регионалния академичен център, Враца в партньорство с Търговско промишлена палата Враца и РУО на МОН във Враца проведе координация на дейността по подобряване на професионалното обучение в област Враца чрез продължаване внедряване на пилотния модел за „Учене чрез практика и работа“, както и на последващи действия през 2019 г. Организира срещи дискусии на тема „Професионалното образование – роля на заинтересованите страни, възможности за подкрепа“ с участие на общините, бизнеса, професионалните гимназии във връзка с приема за 2019 – 2020 учебна година.

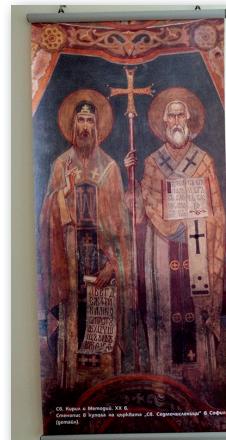
Изложби. През 2019 г. регионалните центрове в тясно сътрудничество с Научения архив на БАН и регионални културни институции експонираха редица изложби: „Жените в науката“ (РАЦ – Велико Търново, РАЦ – Казанлък, РАЦ – Плевен, РАЦ – Добрич); „Акварели“, посветена на 150 години читалище „Надежда 1869“ (РАЦ – Велико Търново); „По пътя на мощите на св. Йоан Рилски“. Поклонническо пътуване до Ивановски скални манастири, манастира „Свето Преображение“ на първия търновски патриарх св. Йоаким“ (РАЦ – Велико Търново); Регионалният академичен център, Смолян се включи в подпомагане организирането и откриването на изложба в Държавен архив – Смолян по повод 140 години от Търновската конституция.

В Регионалния академичен център, Бургас се експонира изложба, посветена на 150 години БАН и на 1150-годишнината от Успението на Константин-Кирил Философ „И нему да бъде слава и чест, и почит...“. Експозицията представи 6 оригинални икони на съвременни български иконописци и 15 постера, възпроизвеждащи образите на Кирил и Методий, техните ученици



Сн. 7. Кръгла маса „Дигитализация и Индустринг 4.0“, Стара Загора

НАЦИОНАЛНАТА АКАДЕМИЧНА МРЕЖА



Сн. 8. Изложба „И нему да бъде слава и чест, и почит“

и княз Борис, пречупени през авторския поглед на художници от края на XIX и първата половина на XX в. Изложбата бе открита с лекцията „Св. Кирил и Методий в културата на България и Европа“, изнесена от проф. Славия Бърлиева, директор на КМНЦ–БАН. Сред присъстващите на откриването бяха Дияна Саватева – зам.-председател на Комисията за култура при Народното събрание и Ася Пеева – член на Комисията по образование, зам.-кметът по култура и образование Йорданка Ананиева, директорът на Филиала на НХА в Бургас проф. Георги Янков, директорката на Регионалната библиотека в Бургас Мария Бенчева, директори, учители и ученици от бургаски училища, носещи името „Св. св. Кирил и Методий“ и журналисти. Деца от читалище „Кирил и Методий“ изнесоха поздравителен концерт.

Регионалният академичен център, Монтана организира съвместно с Държавен архив – Монтана: документална изложби „Емблеми на Северозапада“, посветена на 9 юни – Международен ден на архивите; „Безпределният космос на човешкия ум. Виден Табаков (1919 – 2015)“ (Проф. Виден Табаков е българинът, който се включва в екипа на Вернер фон Браун и допринася за кацането на Нийл Армстронг на Луната и за развитието на космическата програма на САЩ); „Св. св. Кирил и Методий“ и представяне на книга на Катерина Дюлгерова за църквите в Долна и Горна Вереница; „Памет за Радичков“, прожекция на документалния филм на режисьора Димитър Петков „Черкаски хроники“. Регионалният академичен център, Монтана експонира изложба, посветена на основните моменти от живота и дейността на учения, историк Marin Drinov – основател и председател на Българското книжовно дружество. Експозицията включва документи и фотографии от личния му архив, от фондове на негови съвременници, както и от фонда на Българското книжовно дружество.

Регионалните академични центрове в Казанлък и в Добрич, експонираха изложба „Руско-турската освободителна война (1877 – 1878) и Освобождението на България“ в гравюри по повод 3 март – Национален празник на Република България.

Регионалният академичен център, Плевен е съорганизатор на изложба „Самолетостроенето в България“, в рамките на Юбилейната международна конференция „45 години на висшето училище в Плевен“ и 150 години БАН.

Регионалният академичен център, Враца експонира изложбите „Френско-български културни връзки“ и „Образи и щрихи от Голямата война. 100 години от участието на България в Първата световна война“. Изложбата бе открита през май 2019 г., по повод Деня на Европа. След нейното откриване беше представен документален филм с игрални епизоди за живота на големия български патриот генерал Владимир Вазов. Героят от битките при Дойран през Първата световна война остава в историята на Европа като „непобеденият генерал“.

През юли 2019 г. във Враца с участието на Регионалния академичен център и Фондация „Тодор Рачински“ беше открит паметен знак на Тодор Рачински, по повод 90-годишнината от рождението на известния врачанин, научен работник и селекционер. Постаментът беше открит на официална церемония от кмета Калин Каменов, председателя на Фондация „Тодор Рачински“ – Младен Цолов и внука на агронома – Николай Рачински.

Националната академична мрежа взе активно участие чрез регионалните си академични центрове в Благоевград, Враца, Монтана, Габрово и Пловдив в подготовката и подаването на проектни предложения за създаване на регионални инновационни центрове.



УЧЕНИЧЕСКИ ИНСТИТУТ НА БАН

Петър Кендеров, Елена Панчовска

ДЕЙНОСТТА НА УЧЕНИЧЕСКИЯ ИНСТИТУТ НА БАН ПРЕЗ 2019 Г.

На 28 и 29 ноември 2019 г. се проведе шестата Ученическа научна сесия (УНС), която беше заключителна за годината инициатива на Ученническия институт на БАН (Учи-БАН). Сесията беше посветена на 150-годишнината от създаването на Българското книжовно дружество. За втора поредна година УНС беше включена в Националния календар за изяви по интереси на децата и учениците на Министерството на образованието и науката (МОН), което е своеобразно признание за постепенното утвърждаване на Учи-БАН в българското общество. На 28 ноември 2019 г. Ученническата научна сесия започна с чудесен музикален поздрав от талантливата цигуларка Диана Чаушева, ученичка в НМУ „Л. Пипков“, и преподавателката в училището Венцислава Тодорова. Участниците и гостите бяха поздравени от заместник-министъра на образованието и науката г-жа Таня Михайлова и зам.-председателя на БАН чл.-кор. Костадин Ганев. Приветствия поднесоха и г-жа Боряна Кадмолова, изпълнителен директор на фондация „Еврика“ и г-н Михаил Тачев, изпълнителен директор на Международна фондация „Св. Св. Кирил и Методий“. И двете фондации са известни с многобройните си програми за подкрепа на младите таланти в България.

По време на УНС бяха представени общо 38 ученнически проекти, разпределени по научни направления, както следва: „Информатика и информационни технологии“ – 9 проекти, „Хуманитарни



науки“ – 9 (5 в област история, 4 в област български език и литература), „Визуални изкуства“ – 8 (в област изобразително изкуство – 6 проекта и в област приложно изкуство – 2 проекта), „Математика“ – 5, „Роботика“ – 4, „Вирусология“ – 1, „Биоразнообразие“ – 1 и „Неврология“ – 1 проект. Автори на проектите са повече от 50 ученици от различни краища на страната. За всеки проект беше изгответа писмена рецензия с критични бележки и препоръки за по-нататъшна работа. През първия ден на ученническата сесия бяха представени проектите в три научни направления: „Хуманитарни науки“ (история, български език, диалектология, фразеология, цивилизация), „Информатика и информационни технологии“ и „Визуални изкуства“. Във фойето пред зала „Марин Дринов“ беше открита и изложба с произведения на учениците от Националната гимназия за приложни изкуства „Свети Лука“. Първият ден на УНС завърши с церемония по награждаването на отличените през този ден разработки. На 29 ноември сесията продължи с представяне на проекти на ученици от математическите гимназии в София и Пловдив и доклади в областите биоразнообразие, вирусология и роботика. Форумът приключи с обявяване на класирането и награждаване на отличените автори на ученнически проекти от втория ден на сесията.

Рецензентите и шестте тематични журита, в които участваха изтъкнати български учени, свършиха много добра и стимулираща за млади-

150 години „Списание на БАН“





те участници в Учи–БАН работа. При подредбата на проектите журият вземаха предвид не само рецензиите и съдържанието на разработките, но и умението на авторите да представят резултатите си и да отговарят на въпроси от публиката и от журито. Събитието беше добре отразено в медиите (над 30 публикации и репортажи с интервюта в различни медии, понякога с подробно описание на наградените ученически проекти). Беше проведена и анкета с участниците, която определено откри сериозен интерес за участие в дейностите на Учи–БАН.

Характерно за изминалата година беше, че организацията и провеждането на дейностите на Учи–БАН придобиха целогодишен характер. Участие в панаири на науката, подготовка на реклами материали, публикуване на статии в трите списания, свързани с науката – „Списание на БАН“, списание „Наука“ и списание „Природа“, както и много други дейности, изпълваха календара на Учи–БАН. Важно събитие е спечелването на финансиране (по линия на съвместната програма на МОН и БАН „Образование с наука“) за проекта „Ученически институт на БАН с малки учебноизследователски общини“. По линия на този проект Учи–БАН пое ангажимент да създаде 15 малки учебноизследователски общини (МУИО), които да работят през цялата учебна година и да участват с ученически разработки при следващото издание на УНС през ноември 2020 г. Информацията за набиране на предложението беше разпространена в страната и, независимо от кратките срокове, се получиха над 80 заявки за сформиране на МУИО. Екипът по проекта определи 15 от тях, които да бъдат финансиирани от бюджета на проекта. Приоритет беше даден на общини, които ще бъдат ръководени от специа-

листи от научни организации. Поради големия интерес, освен заложените за финансиране от проекта учебно-изследователски общини, Учи–БАН реши да подкрепи допълнително още пет такива общини със свои средства (от даренията, постъпили в сметката на Учи–БАН). Една от трите МУИО, организирани във филиала на Учи–БАН в Благоевград, ще получи финансиране от Юго-западния университет „Неофит Рилски“. Гражданските договори с ръководителите на тези малки учебно-изследователски общини са вече склучени и работата им е започнala. Ръководителите на МУИО участваха като гости в УНС на 28 и 29 ноември в София с цел запознаване с работата на Учи–БАН.

През 2019 г. Учи–БАН получи дарения от членове на Събранието на академиците и член-кореспондентите на Българската академия на науките, от „София венчърс“ АД, от Издателство „Захарий Стоянов“ и Издателство на БАН „Проф. Марин Дринов“. Забележителна е подкрепата и съпричастието от страна на учените и служителите на БАН.

През 2020 г. Ученическият институт на БАН ще работи по следните дейности:

1. Провеждане на обучителен семинар за малки учебно-изследователски общини (5 – 6 февруари 2020 г.);
2. Анкетиране на екипите, участвали в семинара за измерване на удовлетвореността на участниците;
3. Изработване на рекламно видео с цел популяризиране на дейността на Ученическия институт на БАН сред таргет групи: учители, ученици, директори, родители (януари – април 2020 г.);
4. Подпомагане на екипите на малки изследователски общини с консултации (януари – септември 2020 г.);
5. Отчитане на проекта „Ученически институт на БАН с малки учебно-изследователски общини“ (май – юни 2020 г.);
6. Обявяване на прием на ученически проекти за научната сесия на Учи–БАН с краен срок на подаване на проектите – 30 септември 2020 г.;
7. Провеждане на Ученическата научна сесия – ноември 2020 г.;
8. Участие на Учи–БАН в различни форуми, които популяризират дейността на БАН, свързана с изследователския подход в образованието, с умение за учене през целия живот и с добите практики на презентиране пред публика.



АРХИВИТЕ НА БАН

ИЗ ТВОРЧЕСТВОТО НА ВЪЗРОЖДЕНСКИ КНИЖОВНИЦИ, РОДЕНИ В ЗЕМИТЕ НА ДН. РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЯ, КОИТО НАРИЧАТ ЕЗИКА СИ „БЪЛГАРСКИ“

Продължение от кн. 1

Кънъ Г-да Читателитъ !

Неизбѣжната нужда за единъ рѣдъ първоначални учебни книги на нарѣчіе по-вразумително на Македонскытѣ новоосвящаемы Българчиня мѣ подбуди да съставїх съ всетѣ ми невъзможность, единъ низъ отъ такви книжіе, за употребленіе особито въ Македонскытѣ училища, кѫдѣ що, младенчината сѫ още мнogo крѣхки, та неможатъ да прiemятъ и да слѣватъ никоijk другж по-твърдж и по-далечиж хранij, освѣнь пай-ближнето млѣко на естествениjтaj si и домашнij дойнициj.

Съставенытѣ книги сѫ :

- 1) Взаимноучителни таблицы за чтеніе ;
- 2) Истытъ събрани на букварь ;
- 3) Взаимноучит. таблицы за числителницj ;
- 4) Сѫщытъ събрани на краткj числителницj ;
- 5) Голѣма Българска Читанка, или II-ра часть на букварть, която трѣбитъ да слѣдвитъ по I-тj, раздѣлена на три части.
- 6) Св. Повѣстнициj (Исторiйj) заедно съ Св. Оглашеніе, (Катихизисъ).
- 7) Първоначални познанія ;
- 8) Кратко Землеописаніе.

А по нихъ сѣ надѣваме да слѣдатъ и други, меjду кои една Грамматика съ доста забѣлѣжванія за македонското нарѣчіе и сравненія съ Горно-Българското.

— 4 —

Въ съставенietо на ръчены-въ книги съ помог-
пъхъ кждъ отъ досегашнитѣ Въсточно-Българско
нарѣчие издадени, кждъ и отъ гръцки отъ такъвъ
видъ учебници, хемъ едни отъ първите приберъ и
цѣлы, како що си бѣхъ пріяхъ, само нарѣчето имъ
малу прѣменихъ, съ нѣкои уще прѣначенія или
прибавленія и отиманія, имаещемъ на все водитель
многоврѣмennыйтъ си опытъ.

Въ нарѣчето, кое нарѣкохъ „ПО-ВРАЗУМИТЕЛ-
НО ЗА МАКЕДОНСКЫТИЕ БЪЛГАРИ,“ съ тру-
дихъ да биджъ, колко ми бы възможно, по-вразуми-
теленъ на съотечественичината ми; но нѣмаещи
намѣреніе да съ отдалечъ съвсѣмъ отъ Въсточно-
Българското и да мыслѣжъ за особенно Македонско
нарѣчие, (какицо нѣкои отъ нашитѣ Въсточни братія
съвсѣмъ напраздно съ боїжть), защо таково нѣщо
бы било гыбелно за нашійтъ языкъ, желаехъ още и
до Старо-Българското, колку ке ми юе допущено, да
съ приближъжъ, коещо трѣбить всѣкога да го имаме
за стежеръ и срѣдоточіе, и кънъ него да съ от-
правяме за да си обработаме полека-лека денеш-
нийтъ ни языкъ.

За сѫщожъ причинѣ и не го нарѣкохъ „Маке-
донско,“ а при това още и за това що, и не юе
на цѣло такво, ами отъ части, или по-добрѣ, Запа-
дно-Македонско, смѣшино съ денешното писменно
Българско нарѣчие, но нито можитъ да бидитъ так-
во по причини, за кои другошъ съ надѣваме да го-
вориме по-пространно.

— 5 —

Какво и да ѝе нарѣчіето и книги-вѣ, що ви сѣ прѣставятъ, не смѣж да помыслѣш оти това ке бываетъ способно да сѣ употребѣтъ постоянно макаръ въ Македонските училища. Но надѣваещемъ сѣ, оти това ке послужитъ за прѣдтеча на друго по-правено, направихъ това отъ нуждѫ, за да помогнѫ прѣдрѣжно и колку-годѣ на съотечествениците ми. А за по-правено да биде, сѣ надѣвамъ за напрѣдъ да го прѣработж, и спроти Грамматикѫтъ ми да слѣдвамъ, какщо и за правописаніето, на кое не послѣдохъ едного исключително.

Но при всичко, за нарѣчіето на по-высоките учебници сѣ молиме на прѣдосвѣтените братя наши, съчинители или прѣводители да сторѣжтъ добринѫтъ въ бѫдѫщите си прѣглѣданія и изданія да отстѣпѣтъ нѣщо, и, за хатарѣтъ на Македонскитѣ си братя да турѣжтъ въ нарѣчіето си и малце сольцѫ Македонскѫ, за да, Кириловите и Климиндовите по-томци срѣщатъ по-малу мѣкѫ въ изученіето на майчинийтъ си языкъ, това сѫщето ке заслужитъ и за зближеніе и съединеніе на двѣтѣ главни Бѣлгарски нарѣчія — Горно-Бѣлгарско и Македонско, въ единъ общъ Бѣлгарский писменъ языкъ. Ные лакъ отъ нашъ странѣ съ радо сърдце сме готови да отстѣпиме все ѿе нужно.

Съ намѣреніе да помогнѫ и азъ нѣщо на изложениетъ ми мысли отъ нѣколко врѣме сѣ трудѣш да изадж на свѣтъ едно малко съ branie отъ Македонски рѣчи заедно съ съзначителнѣтъ имъ Горно-Бѣлгар-

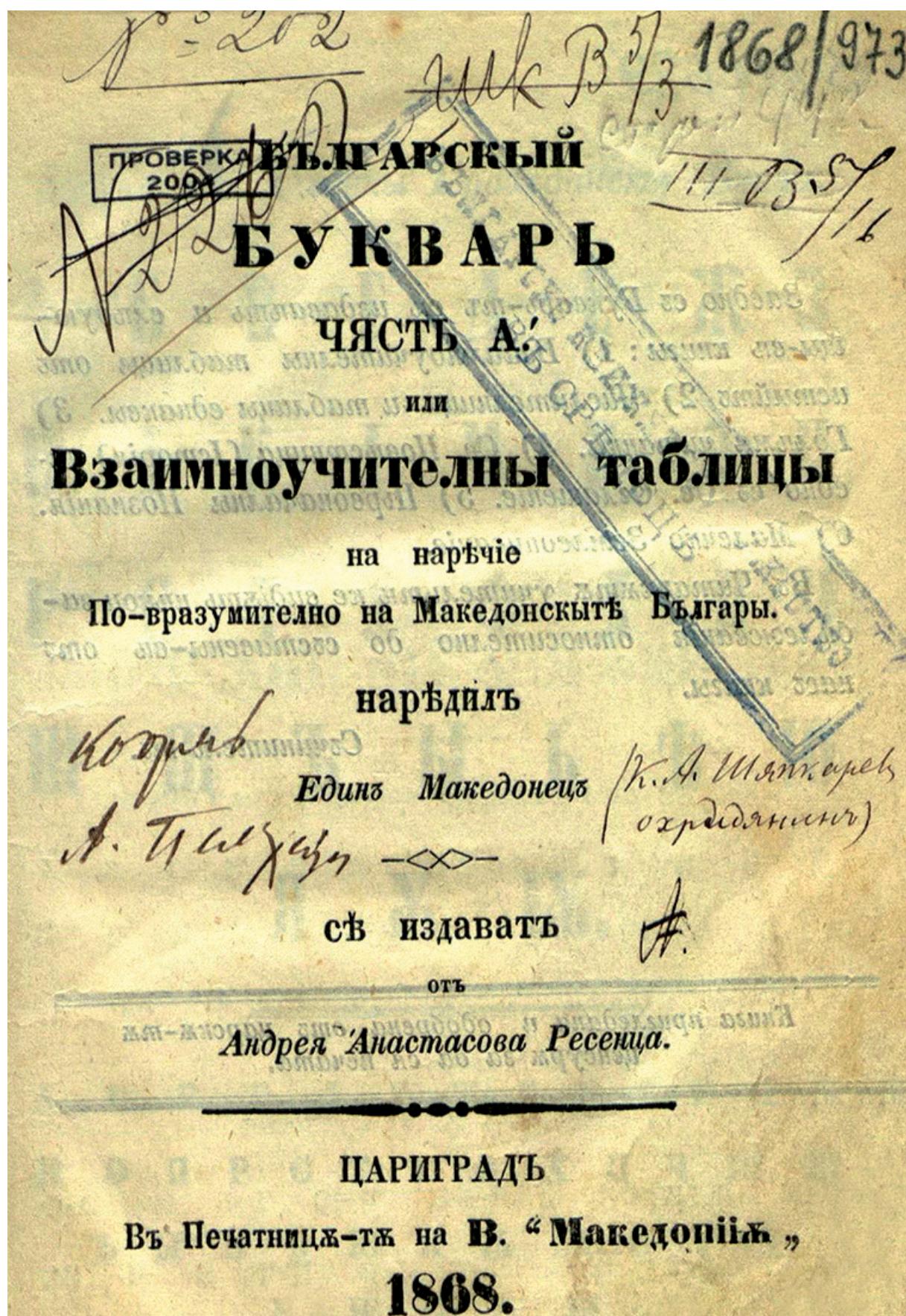
— 6 —

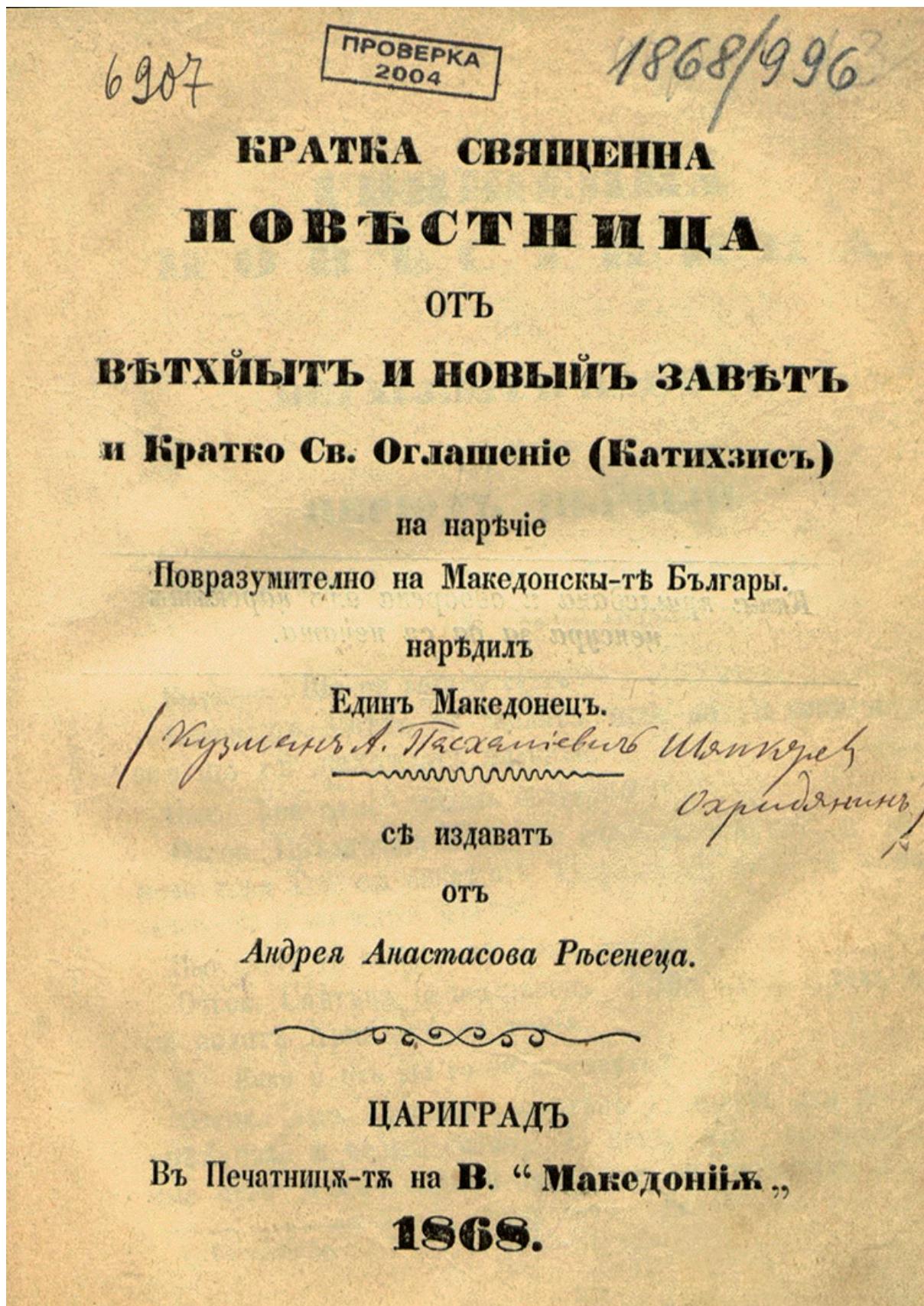
ски, подъ насловъ "Краткій Рѣчникъ," раздѣленъ на три части. 1-тѣ съдѣржѧющї Македонски, прѣведена на Горно-Бѣлгарски, 2-тѣ Горно-Бѣлгарски — на Македонски, и 3-тѣ Чюждестранны, находаемы въ Бѣлгарското писменно нарѣчіе.

Свѣршюваещемъ прѣдговоръвъ, ви сѣ молѣжъ вамъ, неуморими народни мѫченици — учителіе, отъ какъ, слѣдъ оцѣненіето на прѣдлежащи-въ книги и прѣдвиданіето на ползжтѣ имъ гы въведете, кой отъ васъ искренно любитъ напрѣдуваніето на просвѣщеніето въ народа ни, да забѣлѣжите нужднытѣ спорѣдъ всѣкого поправянія и прѣиначенія въ нихъ или въ нарѣчіето имъ, та да гы обявите чрѣзъ народныйтъ ни вѣстникъ, за да можиме по-удовлѣтворително да постѣпиме въ прѣработеніето имъ, имаещемъ забѣлѣжваніята ви за водитель и съ това не само ѿе помогнете и добросторите на невиннѣтѣ Македонскѣ младежї, но и вѣчно ѿе задължите.

Въ Македониѣ 15-ый Коложене 1868.

Вашего сѫмѣчника.





Продължава въ кн. 3



ГОДИШНИНИ И ЮБИЛЕИ

Васил Големански

АКАДЕМИК ИВАН ЛАЗАРОВ И НЕГОВОТО ХОБИ



В края на 2019 г. се навършиха 130 години от рождението на бележития български художник, учен и преподавател акад. Иван Лазаров. Юбилейната годишнина на нашия талантлив художник, оставил забележителни шедеври на скулптурното изкуство не само в българското, но и в световното културно наследство, бе отбелязана с представителна юбилейна изложба на негови творби от 18 септември до 27 октомври 2019 г. в Софийската градска художествена галерия (СГХГ). По случай юбилейната годишнина бе издаден и чудесно оформлен и богато илюстриран албум каталог с избрани негови творби от различни области на изкуството, озаглавен „И в крък унес чака тя...“ (изд. на СГХГ, 2019, 208 стр.). Юбилейната годишнина на големия художник, учен и културен деец бе щастлив повод да

се отдаде заслужена почит и признание не само за неговото богато художествено наследство, но и за дейността му като дългогодишен преподавател, организатор и ректор на Националната художествена академия и пръв директор на Института за изкуствознание – БАН.

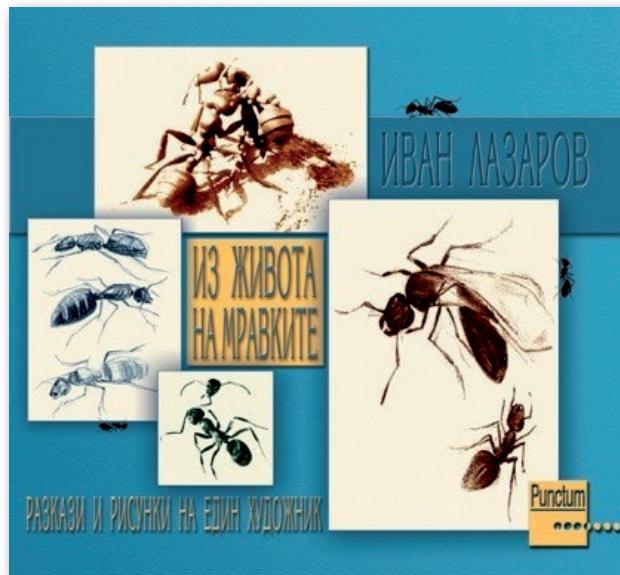
Малцина обаче знаят, че акад. Иван Лазаров е и един от страстните любители на българската природа, оригинален изследовател на мравките в нашата страна, оставил и в тази област на познанието множество забележителни по своята задълбоченост и прецизност творби – разкази, рисунки, скулптори, колажи и др. Те също са достоен принос в българското културно наследство и хвърлят допълнителна светлина върху личността и духовността на бележития художник.

Интересът и любовта на Иван Лазаров към мравките започват още в края на 20-те години на миналия век, когато той вече е известен скулптор, създал някои от най-забележителните си творби, посветени на дългите изтощителни войни на страната ни през периода 2012 – 2018 г., като „Те победиха“, „На нож“, „Артилерист“, Падналият другар“, „Очакващи“, „Пак на война“, „Плачещи жени“ и др.. Дълбоко свързан с природата и народа си, или както той се изразява в своя статия – „*с нашия чернозем*“, Ив. Лазаров е реалист не само в своето изкуство, но и никога не прекъсва връзката си с природата. Кога точно и по какъв повод се е появил в него интересът към трудолюбивите мравки и техния сложен и учудващ социален живот и организация не е известно, но те стават негово любимо хоби до края на живота му през 1952 г. Повече от 30 години талантливият учен отдава на наблюдения, изследвания, експерименти, води записи и написва десетки разкази, създава голям брой – над 80 черно-бели и цветни рисунки, скици и колажи на различни видове мравки от много места в нашата страна. Той приобщава и своите деца Елена и Стефан към много от наблюденията си в природата, които често води със себе си и търпеливо посвещава в тайните на сложното мравешко общество.

Дългогодишното хоби на акад. Ив. Лазаров става известно на българската общественост, почти 50 години след неговата смърт, благодарение на неговия син арх. Стефан Лазаров. Като малък той

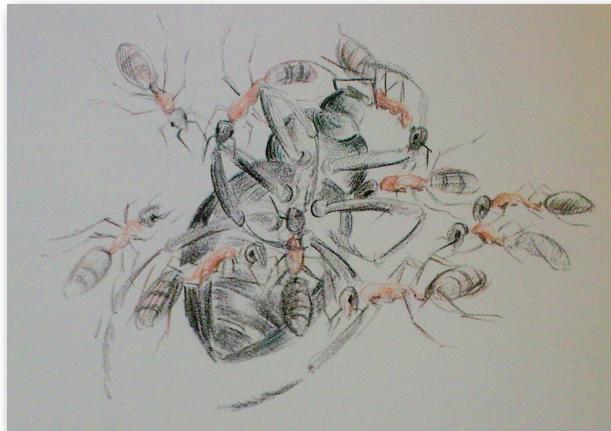
ГОДИШНИНИ И ЮБИЛЕИ

често е бил свидетел и участник в екскурзиите, наблюденията и експериментите на своя знаменит баща както в природата, така и в градината на тяхната къща в центъра на София. Един ден в края на 2000 г. арх. Лазаров донесе в ръководството на БАН една пожълтяла обемиста папка от архивите на своя баща, съдържаща десетки ситно написани страници на пишеща машина, както и много оригинални графични рисунки на мравки, и поискане мнение дали текстовете представляват интерес от научно гледище, тъй като възнамерява да ги публикува в памет на знаменития си родител. Бях помолен от тогавашния председател на БАН акад. Ив. Юхновски за преглед и мнение по молбата на арх. Лазаров. Още след прочитането на първите страници и разкази останах не само изненадан, но и изумен от прецизните и точни наблюдения и разкази на бележития художник върху тези широко разпространени наши спътници както в природата, така често и в жилищата ни, които акад. Ив. Лазаров с такова търпение и любов е изучавал, изследвал и рисувал в продължение на повече от 30 години от неговия творчески живот! За началото на неговото хоби и всеотдайност към мравките той сам споделя в един от разказите си следното: „*Случи се на Витоша. Близо до хижата на „Фонфоните“ имаше два мравуняка, край които прекарах десетина дни. Бях виждал и други наоколо, но с тези двата общувах най-много.*“ Резултат от това „общуване“ бе и един от първите разкази в пожълтялата папка, озаглавен „*Отровната течност*“. В този кратък разказ е описан и първият експеримент на нашия художник, когато той подхвърля в единия мравуняк мравка от другия мравуняк наблизо и проследява реакцията на мравките за защита на собствения си дом от чуждия нашественик. Следваха разказите „Черните санитарки“, „Предизвиканата война“, „В дома на мравките“ и други – общо 54 разказа, които разкриваха различни страни от живота на тези природни създания. Подобни наблюдения и експерименти за изучаване на поведението на мравките в различни ситуации акад. Лазаров е извършвал навсякъде, където е бил сред природата – в собствената си градина в центъра на София, в градината на вилата си в околностите на столицата, на морския бряг по време на почивките си през лятото със семейството. За неговите разнострани интереси, наблюдения и експерименти относно поведението на мравките говорят красноречиво и заглавията на голям брой от разказите например „Чистотата при мравките“, „Погребението на мравката“, „Архитектурата на мравките“, „Смъртта на тиранина“, „Крадлива мравка“, „Опитът с медения конец“, „Нежни отношения“, „Пазачите на ул. „Хан Крум“ и др. Okaza се, че акад. Ив. Лазаров се е интересувал и събирал много години и народните поверия, свързани с мравките, пословици и народни мъдрости, поговорки и други от различни краища на



страната ни. Те са събрани в отделни разкази като например „Мравките и нашият народ“, „Мравките и хората“ и др. За написването на този разказ авторът пише следното: „*Докато събирах всичко, записано от нашия народ във вид на пословици, поговорки, гатанки и приказки за мравките, докато лично провеждах анкета сред учениците от основните училища в някои села, докато разпитвах мнозина възрастни селяни какво знаят за мравките, докато най-сетне разпитвах и някои наши видни писатели с корени от село какво си спомнят от детинство за мравките, в мен все повече се затвърждаваше убеждението, че народът ни има много хубаво отношение към мравките...*“ Като доказателство за това авторът привежда следната поговорка от Царибродско, цитирана от „Народни умотворения“ (т. XVI, 1892, стр. 65): „*Когато срешнеш мравка и не я убиеш, тя ще ти носи вода в пъкъла...*“

Тънката наблюдателност и изучаването на социалното поведение на мравките позволява на автора да напише и един разказ, озаглавен „Мравките и хората“, в който той прави интересни сравнения между живота и нравите в човешкото общество и този в мравешката колония. В него, за съжаление, са изказани и някои мисли и заключения, които не са в полза на социалната организация и поведение в човешкото общество. За пример ще приведа само два от изводите на големия художник: „*При мравките няма разточителство. Там всеки индивид получава необходимото, за да се задоволят естествените му нужди в услуга на общежитието. При хората много често има излишества, оправдани единствено с нуждата от лична наслада*“ или „*Мравките се бият с другите мравуняци за земя, храна, яйца и други блага все в полза на мравуняка си, докато хората често го вършат само за своя полза*“.



Интересен факт за любовта на нашия бележит художник към мравките е и неговата скулптура от дърво, която е била с размери около 1x 1 м. На нея са изобразени 2 изправени мравки в момент на допиране на антените им и обмяна на информация, а вероятно и по време на взаимопомощ. За съжаление, тази творба на акад. Лазаров е изгоряла по време на бомбардировките и пожарите в София през Втората световна война и за нея съдим само по снимка в архивите на маестрото. В архивите на акад. Ив. Лазаров за мравките, запазени от неговото семейство почти 40 години след смъртта му, се съхраняват и множество – над 80 оригинални черно-бели и цветни скици и рисунки, които илюстрират по оригинален и прецизен начин неговите наблюдения, разкази и експерименти в природата.

Този забележителен труд, разкриващ не само любовта и преклонението на нашия голям художник към природата, но и неговата богата и чувствителна душевност, е издаден през 2001 г. от арх. Ст. Лазаров в една чудесно оформена художествена книга, озаглавена „Иван Лазаров за мравките. Разкази и рисунки на един художник“ (София, 2001, издателска група „Агата-А“, 180 стр.). В текста и в кратко приложение накрая на книгата са публикувани десетки оригинални черно-бели и цветни скици и рисунки на автора, включително и снимка на неговата изгоряла дървена скулптура. За съжаление, тиражът на книгата тогава е твърде скромен – само 600 екз., и тя бързо става библиографска рядкост.

Юбилейната 130-годишнина от рождениято на знаменития художник беше повод не само за споменатата в началото Юбилейна изложба за големия български творец в Софийската градска художествена галерия, но и за отдаване на вни-

мание и почит към приноса на големия природолюбител и за изучаването и популяризирането на мравките в България. В специализираната галерия „Little Bird Place“ (ул. „11 август“, № 7) в София в края на декември 2019 г. беше организирана специална едномесечна изложба с 32 творби – рисунки, графики, акварели, колажи и други, подписани от ръката на акад. Иван Лазаров. На изложбата се роди идеята, в присъствието и на внучките на акад. Ив. Лазаров – Ирина и Анна, за отпечатване на 2-ро фототипно издание на забележителната книга на техния именит родител. Благодарение на ентузиазма и активността им, скоро беше намерено издателството на първото издание и още през януари 2020 г. се появи и новото издание, което е почти неотличимо по качество, формат и цветност от първото издание на книгата.

Ще завършим разказа за голямата любов и хобито на акад. Иван Лазаров с една мисъл, изказана от него в труда му „Какво разправят малките деца от училището в с. Бояна“ (за мравките – б.м.): *Когато прелиствам описанията на моите малки помощници от Бояна, усещам какъв огромен неразучен материал стои пред очите им. Щом възмъжат могат и те да го съберат, което ще донесе не само удоволствие за тях самите, но и голяма полза за цялата ни наука.* Искрено се надяваме и ние любовта и делото на нашия знаменит художник и творец акад. Иван Лазаров към изкуството и природата да бъдат стимул не само за неговите малки „помощници“ от Бояна, но и за мнозина настоящи и бъдещи млади български интелектуалци и творци за по-пълното и всестранно опознаване, опазване и популяризиране на нашата уникална природа.

Румен Каканаков

ЖОРЕС ИВАНОВИЧ АЛФЬОРОВ 90 ГОДИНИ ОТ РОЖДЕНИЕТО МУ



Жорес Иванович Алфьоров е роден на 15 март 1930 г. в гр. Витебск, Белорусия. След завършване на средно училище в Минск със златен медал през 1947 г. постъпва в Ленинградския електротехнически институт (ЛЕТИ). През 1952 г. завършва ЛЕТИ и започва работа във Физико-техническия институт „А. Ф. Йоффе“ (Физ–Тех), където протича научната му кариера. Във Физико-техническия институт са работили едни от най-великите руски физици: Курчатов, Александров, Харитон, Гамов, Зелдович, Френкел, Семенов, Капица и Ландау, последните трима от които Нобелови лауреати. През 2000 г. Жорес Иванович Алфьоров също получава Нобеловата премия по физика за постижения в областта на информационните и комуникационните технологии заедно с Джек Килби от „Тексас Инструментс“, Далас, САЩ и Херберт Крьомер от Санта Барбара, САЩ. Своята част от Нобеловата премия Жорес Алфьоров получава за създаването на първите полупроводникови лазери и бързи транзистори на основата на полупроводникови хетероструктури.

Още в кандидатската си дисертация Жорес прави извода, че в p-i-n, p-n-n⁺ полупроводникови хомоструктури токът в пропускащата посока се определя преди всичко от рекомбинацията в силно легираниите p и n (n⁺), области на структурата, докато приносът на рекомбинацията в средната i (n) област не е определящ. По тази причина още при създаването на хомо полупроводникови ла-

зери Жорес разбира преимуществото на използването в лазерите на двойните хетероструктури от вида p-i-n (p-n-n⁺) (n-p-p⁺). Подадена е заявка за авторско свидетелство с приоритет от 30 март 1963 г., засекретена. По-късно се разбира, че Жорес е изпреварил Херберт Крьомер в САЩ, с когото дели Нобеловата премия по физика само с няколко месеца. На базата на това откритие е създаден и първият полупроводников лазер, но той е с много кратко време на живот. Второто изобретение на Жорес е полупроводников лазер, в който за разлика от предишния, излъчването излиза от контактната повърхност. То е с приоритет от 19 юли 1971 г. Тези две открития са в основата на Нобеловата му награда. Реализацията на главните преимущества на хетероструктурите се оказа възможна едва след получаването на хетероструктурите Al_x Ga_{1-x} As. В тази работа екипът на Жорес изпреварва американските изследователи от IBM с един месец. Структурата GaAs-AlAs обаче има недостатък, AlAs се окислява бързо и практически не може да се направи хетероструктура, която да се използва за лазер. В екипа на Жорес решават да заменят AlAs с Al_x Ga_{1-x} As, който не се окислява. Това възможност дава възможност да се създадат полупроводникови лазери, работещи при стайна температура в непрекъснат режим. И при тази работа екипът на Жорес изпреварва екипа на американците от Bel Telephone с месец. Днес съвременните, нископрагови, работещи при стайна температура в непрекъснат режим, полупроводникови лазери използват двойна хетероструктура, също предложена за пръв път от екипа на Алфьоров.

Трудно е да си представим съвременната физика без полупроводниковите хетероструктури, особено без двойните хетероструктури, включващи квантови ями, линии и точки, които са обект на по-голямата част от изследванията във физиката на твърдото тяло и полупроводниците. Днес ежедневието без телекомуникационните системи, основани на полупроводникови лазери, без хетероструктурните светодиоди, които са в основата на светодиодното осветление, транзисторите с електрони с висока подвижност (HEMT), прилагани се в спътникова телевизия, е немислимо.

Освен учен, Жорес Алфьоров е и голям организатор на науката. От 1987 до 2002 г. той е директор на Физико-техническия институт. Две години по-късно става председател на Президиума на Ленинградския научен център. През 1990 г. става вице-президент на Руската академия на науките. Жорес Алфьоров осъществява ефективна връзка между

образование и наука, по веригата училище–вишесе училище–академичен институт. Той създава в Санкт Петербург Научнообразователен център, обединяващ ученици, студенти и учени, който по-късно се превръща в Академичен университет.

През 1983 г. акад. Милко Борисов и акад. Жорес Алфьоров обединяват българската и съветската програма по молекулярно-лъчева епитаксия в общ проект, в който участват Физико-техническият институт, Санкт Петербург, Институтът по физика на твърдото тяло, София и Централната лаборатория по приложна физика, Пловдив. През 1985 г. едновременно в трите организации е внедрена технологията на молекулярно-лъчевата епитаксия. На основата на тази и други полупроводникови технологии, в изградената през 1986 г. в Централната лаборатория по приложна физика „Чиста стая“ е организирано опитно производство на светодиоди, фотоприемници, полупроводникови лазери, свръхбързи транзистори, използвайки разработените от Ж. И. Алфьоров хетероструктури. Пловдивската „Чиста стая“ харесва на Ж. И. Алфьоров и той възлага на Централната лаборатория по приложна физика проектирането и изграждането на „Чиста стая и технология за полупроводникови прибори на основата на хетероструктури“ в неговия институт в Санкт Петербург. С помощта на

две български и седем руски фирми към института „Йоффе“ е изграден модерен корпус с „Чиста стая“ за опитно производство на нов тип полупроводникови лазери, пусната в действие през 2001 г.

Жорес Алфьоров десетилетия наред поддържа тесни контакти с Българската академия на науките, особено с учени от Централната лаборатория по приложна физика в Пловдив. Мнозина учени от БАН са защитили дисертации във Физико-техническия институт „А. Ф. Йоффе“. През 1989 г. беше създадена „Semiconductor Laser Group“ с учредителна сбирка в Пловдив и със съпредседатели Ж. И. Алфьоров от Русия, R. Dupuis от САЩ и Румен Каканаков от България. С Жорес и учени от Франция през 1987 г. в Созопол проведохме научна конференция „Широкозонни полупроводници“, на която наред с приборите от SiC се обсъдиха и проблемите, свързани със създаването на сини полупроводникови лазери и светодиоди на основата на широкозонния GaN.

През 2002 г. при поредното си посещение в Централната лаборатория по приложна физика, Жорес Иванович Алфьоров беше избран за чуждестранен член на БАН и доктор хонорис кауза на Пловдивския университет.



ПРЕДСТАВЯМЕ ВИ

Мария Аврамова, Силвия Найденова

ОТВОРЕНИ ЦИТАТНИ ДАННИ: OPENCITATIONS – АЛТЕРНАТИВА НА ЛИЦЕНЗИРАНИТЕ БАЗИ ОТ ДАННИ¹

ВЪВЕДЕНИЕ

Библиографското позоваване и цитиране съдържа данни, описващи използван информационен ресурс или част от него, достатъчно прецизни и подробни, за да бъде идентифициран и откриван. Позоваването може да бъде част от списък на цитирани или използвани информационни ресурси, сведение вмъкнато в текста, бележка под линия или в края на текста. Данните за позоваване и цитиране включват: автор/и; заглавие; поредност на изданието; издателство; дата; серия; номерация; стандартни идентификатори; информация за достъп [1]. Цитатните данни се разглеждат в литературата като специален вид библиографски метаданни, важни за научноизследователската област за определяне на авторитета и влиянието на отделните изследователи и на научните институции върху научната работа на други учени [2]. Служат за провеждане на наукометрични и библиометрични анализи като свързват отделните научни публикации в обща глобална среда [3]. Те са резултат на научноизследователската дейност, чрез тях се демонстрират произходът и напредъкът на знанията. Представят съществена информация за изследване на науката и вземане на решения за бъдещото развитие на отделните научни направления. Според изследователи цитатните данни са най-важното средство за откриване, разпространение и оценка на научните знания [4].

Отвореният достъп до цитатни данни насярчава възпроизвеждимостта на научните изследвания, ограничава неправомерното поведение, а също осигурява равен достъп и участие в науката за всички [5]. Създавани от съобщността на учениците и изследователите, следва цитатните данни да бъдат свободно достъпни в процеса на тяхната работа [5]. За постигане на тази цел се подемат различни инициативи. Най-мащабният проект „Инициативата за отворени цитати“ (Initiative for Open Citations, I4OC) е създаден през април 2017 г. за сътрудничество между учени, изследователи, издатели и други заинтересовани организации за насярчаване на неограничен достъп и предоставяне на цитатни данни. Проектът е основан от организациите OpenCitations, Wikimedia

Foundation, PLOS, eLife, DataCite и се подкрепя финансово от организации като Wellcome Trust, Bill And Melinda Gates Foundation, Alfred P. Sloan Foundation и др. Първите издатели, които се включват, са едни от най-големите научни издателства: American Geophysical Union, Association for Computing Machinery, BMJ, Cambridge University Press, Cold Spring Harbor Laboratory Press, EMBO Press, Royal Society of Chemistry, SAGE Publishing, Springer Nature, Taylor & Francis, Wiley и др. Към дневна дата (август 2019 г.) 1216 издатели от цял свят предоставят отворени цитатни данни по инициатива на I4OC в Crossref (<https://www.crossref.org/>). Целта е популяризиране на публикуването на отворени цитатни данни като водещите научни издателства, които вече са депозирали списъци на използвана литература на своите публикации в Crossref да ги направят обществено достояние чрез опцията за разпространение на позовавания „Open“ [6]. Crossref като организация цели осигуряването на възможност за взаимодействие между издателите и други доставчици на услуги при обмена на метаданни, без да са необходими двустранни споразумения. Различни организации използват метаданните на Crossref, например Американското химическо общество, ORCID, Elsevier, Altmetric, CCC, НАСА, Националната научна фондация (САЩ), EBSCO, Springer Nature, Ex-Libris, както и библиотеки [6]. Към август 2019 г. делът на публикациите в Crossref с отворени цитатни данни е нараснал от 1 % (за 2017 г.) на 57 % (или 47,3 милиона публикации).

Съществуват специализирани организации със стопански или нестопански цели, които предлагат услуги, свързани с наукометрични данни. Понастоящем двата най-популярни източника за наукометрични анализи са базите от данни на Clarivate

¹ Разработката е резултат от изпълнение на проект „Проектиране и разработване на прототип на информационна система „Указател за цитируемост на публикации от български автори (обществени науки)“ (договор №ДН 15/11.12.2017), финансиран от Фонд „Научни изследвания“ (МОН).

Analytics – Web of Science (WoS), основана на създавания от Юджийн Гарфилд през 1964 г. Science Citation Index, и Scopus на холандското издателство Elsevier, работеща от 2004 г. Те анализират брой цитирания на ниво автор, институция, страна, списание; импакт фактор (WoS) и ранг (SCOPUS) на списание; позициониране на списанията в квартли, h-индекс на авторите и др. [7]. В допълнение, функционалнистите на тези бази от данни помагат да се онагледят посочените метрики чрез възможности за визуализации на количествените параметри. Предимствата на тези бази от данни са безспорни, но те се предоставят чрез споразумения със скъпи лицензионни такси [8, 9].

В публично писмо до издателите на научна литература учени споделят мнението, че трябва да се гарантира пълна прозрачност и възпроизвеждимост на наукометричните анализи и изследвания, като те се основават на отворени източници на цитатни данни. Те отбелоязват, че докато значителната част от публикациите не са представени библиографски в отворени бази от данни като Crossref, то не може да се получи пълна картина на научната среда, а това води до отрицателни ефекти като подценяване на някои научни направления и области или държави [5].

През последните години се разработват редица свободно достъпни инструменти за цитатна информация също от частни компании като Google Scholar на интернет и софтуерната корпорация Google, Dimensions на английската технологична фирма Digital Science [10] и Microsoft Academic – интернет търсачка за научни публикации, създадена от Microsoft Research и др. [2]. Въпреки че достъпът до тях е безплатен и са ценен източник на цитатни и наукометрични данни, те не предоставят възможност за извлечане и използване на данните повторно с различни приложения [3]. Характеризират се и с някои недостатъци като частично покритие, проблеми с качеството на данните, липса на прозрачност и др. [5]. За да се извършват точни и пълни наукометрични анализи, е необходим източник на данни, който е свободно достъпен и всеобхватен. Това е важен въпрос, свързан с напредъка в науката и осигуряването на равен достъп [5]. OpenCitations е създадена с цел да предложи напълно нова алтернатива – свободен достъп до отворени цитатни данни, като се възползва от постиженията на уеб технологиите [3].

ПРИНЦИПИТЕ НА OPENCITATIONS

OpenCitations (<http://opencitations.net>) е независима организация, част от глобалната научна инфраструктура², ангажирана с отворени наукометрични изследвания и публикуването на отворени библиографски и цитатни данни чрез технологиите на семантичния уеб (свързани данни). Тя също така участва в застъпничество за отворени цитатни данни, в ролята си на основател и член на Инициативата за отворени цитати (Initiative for Open

Citations, I4OC, <https://i4oc.org>). OpenCitations използва повторно отворените цитатни данни в Crossref, за да ги предостави като свързани отворени данни под отворени лицензи на широката общественост.

OpenCitations напълно споделя основополагащите принципи на движението за отворени научни изследвания OpenScience [12]:

1. Отворена методология – документиране на прилаганите методи;
2. Отворен код – използване на технологии с отворен код (софтуер и хардуер);
3. Отворени данни – данните са свободно достъпни;
4. Отворен достъп до данни (съгласно Budapest Open Access Initiative, BOAI) [13];
5. Отворено рецензиране („Peer Review“) – осигуряване на прозрачна оценка на качеството чрез отворена партньорска проверка;
6. Отворени образователни ресурси – предоставяне и използване на безплатни и отворени материали за учене и преподаване.

OpenCitations е в съответствие с т.нар. FAIR принципи на научните данни [Findable, Accessible, Interoperable, Reusable] [14], предложени от организацията за развитие на научните комуникации и е-обучението Force11 (Future of Research Communications and e-Scholarship, <https://www.force11.org>). Научните данни трябва да могат да бъдат откривани, да са достъпни, оперативно съвместими и повторно използваеми.

Съгласно препоръките на Инициативата за отворени цитати, (нар. още SSO принципи от Structured, Separate, Open) цитатните данни трябва да бъдат:

- структурирани – представени в машинночетим формат;
- разделими – достъпност до отделните съставни единици (статия, студия, глава от книга и др.п.), които съдържат цитатни данни, без да е необходим достъп до пълния източник (напр. книга, сборник и др.);
- отворени – свободно достъпни за използване без ограничения, например чрез публикуване под лиценз CC0 1.0 Universal waiver [15].

За да отговори на основните принципи на научните данни (FAIR принципи, Откриване, табл. 1), OpenCitations създава система за идентифициране на данните и метаданните с глобални уникални постоянни идентификатори (Open Citation Identifiers).

² Научноизследователската инфраструктура се състои от съоръжения, ресурси и свързани с тях услуги, които се използват от научната общност за провеждане на научни изследвания [11].

ПРЕДСТАВЯМЕ ВИ

Таблица 1

FAIR принципи за научните данни	
Откриване	На данните са присвоени глобални уникални постоянни идентификатори; Данните са описани с богати метаданни; Метаданните включват идентификатор на данните; (Мета)данните се регистрират или индексират в ресурси за търсене.
Достъпност	(Мета)данните се извличат чрез техния идентификатор като се използва стандартизиран комуникационен протокол; Протоколът е отворен, безплатен и с универсално приложение; Протоколът позволява процедура за удостоверяване и разрешаване, когато е необходимо; Метаданните са достъпни чрез постоянен идентификатор, дори когато данните вече не са достъпни.
Оперативна съвместимост	(Мета)данните използват формален, достъпен, споделен и широко приложим език за представяне на знания; Метаданните използват речници, които следват принципите на FAIR; (Мета)данните включват връзки към други (мета)данни.
Повторно използване	Данните са описани с точни и подходящи атрибути; (Мета)данните са под ясен и достъпен лиценз за използване; Метаданните съдържат данни за произход; Метаданните отговарят на приложимите за общността стандарти.

OPEN CITATION IDENTIFIER

Open Citation Identifier (OCI) е глобален уникален постоянен идентификатор (*persistent identifier*, PID³) за отворени цитатни данни, разработен от OpenCitations (<http://opencitations.net/oci>) [15]. Идентификаторите OCI се използват, за да се извличат метаданни за идентифицираните с тях цитатни данни в RDF (в синтаксис XML, Turtle или JSON-LD), в Scholix, JSON или CSV формати [3].

Всеки идентификатор OCI има структурата: малки букви „оси:“ и двоеточие, последвани от две групи от цифри, разделени с тире, например `oci:0302544384-0307295288` е валиден идентификатор за цитатни данни, дефиниран в цитатния индекс OpenCitations Corpus (OCC). Първата група от цифри посочва цитиращата публикация и базата данни на източника, в която се намират метаданните, а втората последователност от цифри идентифицира цитираната публикация и базата данни, където се намират нейните метаданни. Всяка база от данни на източниците се означава с цифров префикс, присвоен от OpenCitations, например 020 за Crossref или 030 на OCC. По този начин `oci:0302544384-0307295288` е идентификатор за позоваване между две публикации, намиращи се в OCC с вътрешни идентификатори 2544384 и 7295288; съответно `oci:0200101080636017050663080702026306630509-0200101080360107050663080702026305630301` е идентификатор за цитиране между две публикации в Crossref, дефинирани с DOI – <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-6-59> и <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-5-31>. Подробности за това как буквено-цифровите идентификатори като DOI се трансформират в идентификатор OCI е описано в публикация на създателите на OpenCitations [17]. От примерите се вижда, че идентификаторите OCI на цитатни данни могат да бъдат твърде дълги за

четене от хора, но те са предназначени единствено за машинна обработка.

Списъкът със съществуващи префикси на идентификаторите на OCI за библиографски ресурси и техните значения могат да бъдат намерени в табл. 1.

Специално трябва да се подчертава, че идентификаторите на OpenCitations са ясни и прозрачни – те кодират отношения между цитиращи и цитирани библиографски обекти, произхода на цитатните данни, т.е. базата от данни, която ги съдържа, и посочва типа на идентификаторите, използвани в тази база от данни за идентифициране на цитиращите и цитирани обекти. Идентификаторите OCI служат да свързват публикации, които се цитират и съдържат информация, за да се свържат в мрежа от публикации [3]. Основните предимства на приемането и идентифицирането на цитатните данни като самостоятелен обект с глобално уникални постоянни идентификатори са [3]:

- цитатните данни могат да се съхраняват на едно място, чрез асоциираните метаданни;
- цитатните данни стават по-лесни за описание, разграничаване, пребояване и обработка;
- цитатните данни с идентификатори са по-лесни за анализиране чрез различни методи, например за визуализиране на мрежи от цитирания, или за анализ на това, как времето на цитиране варира в зависимост от дисциплината.

³ PID са важни не само за идентифициране на публикация, набор от данни или лице, но метаданните за тези постоянни идентификатори осигуряват по единозначен начин свързване между постоянни идентификатори от същия тип или от друг тип, напр. статии от списание, или свързване на изследовател с набори от данни, на които е автор/създалел [16].

Таблица 2

Пре-фикс	Източник	Тип идентификатор	Примери
010	Wikidata	Wikidata Identifier (QID)	oci:01027931310-01022252312
020	Crossref	Digital Object Identifier (DOI)	oci:02001010806360107050663080702026306630509-02001010806360107050663080702026305630301
030	OpenCitations Corpus	OpenCitations Corpus Internal Identifier	oci:0301-03018
040	Dryad	Digital Object Identifier (DOI)	oci:040050006013613273410133708070900-04003070302361019113701000000040801
050	CROCI	Digital Object Identifier (DOI)	oci:05001000106361937321411281422370200010237000837000001-050010008073602000009020002

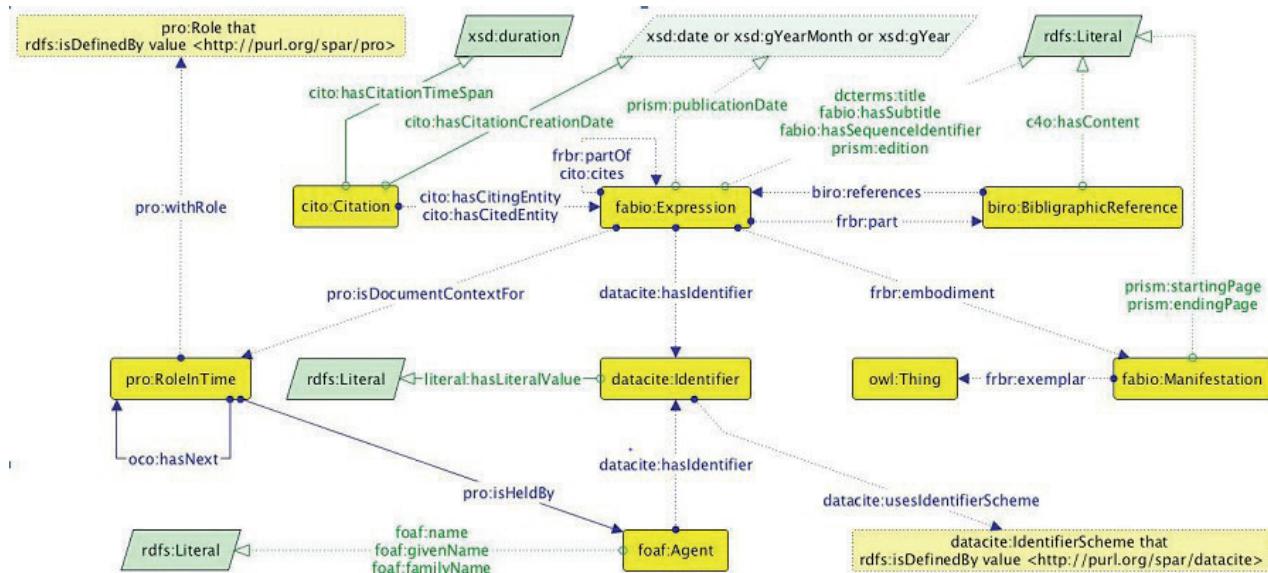
Системата от идентификаторите на OpenCitation са приети от научната общност, признати са като постоянни идентификатори (PID) за цитатни данни от проекта FREYA [18] (<https://www.project-freya.eu>). OCI са вписани и в регистъра на постоянни идентификатори Identifiers.org [19].

МОДЕЛ НА ДАННИ НА OPENCITATIONS

OpenCitations създава, поддържа и актуализира модел на данни (OpenCitations Data Model, OCDM), за да описва и представя библиографската и цитатната информация в еднозначен машиночетим начин [20] (фиг. 1).

Моделът на данните на OpenCitations се основава на широко използваните SPAR онтологии (Semantic Publishing and Referencing, <http://www.sparontologies.net>) за представяне на всички аспекти на научните библиографски и цитатни данни в RDF и публикуването им като свързани отворени данни [22]. Моделът използва популярните RDF речници:

– FaBiO (FRBR-aligned Bibliographic Ontology, <http://purl.org/spar/fabio/>) – библиографска онтология, съпоставена с функционалните изисквания към библиографските записи (FRBR, <http://purl.org/vocab/frbr/core#>) се използва за описание на цитиращите и цитирани ресурси (доклади от конференции, съставни части от книги, книги, статии от списания, списания и др.);



Фиг. 1. Модела на данните OpenCitations, реализирана като Ontology на OpenCitations (OCO) [21]

ПРЕДСТАВЯМЕ ВИ

– PRO (**Publishing Roles Ontology**, <http://purl.org/spar/pro/>) – служи за описание на ролите на агенти (автори, редактори, издатели и др.), свързани с библиографските ресурси. За описание на следващите след първите автори, редактори и пр. в онтологията на OpenCitations се включва и допълнителното свойство oso:hasNext;

– BiRO (**Bibliographic Reference Ontology**, <http://purl.org/spar/biro/>) и **Citation Counting and Context Characterization Ontology** (C4O) се използват за описание на съдържанието на всяко позоваване в цитиращия библиографски ресурс;

– DataCite Ontology (<http://purl.org/spar/datacite/>) се използва за дефиниране на всички идентификатори за библиографски ресурси и за агенти (на-пример DOI, PubMed ID, PubMed Central ID, ISSN, ORCID и др.);

– FOAF (**Friend Of A Friend**, <http://xmlns.com/foaf/0.1/>) служи за описание на данни за лица и организации;

– CiTO (**Citation Typing Ontology**, <http://purl.org/spar/cito/>) се прилага за дефиниране на позоваванията като самостоятелни данни, които се разглеждат като връзки от цитиращ обект към цитиран обект.

– и др. като Citation Counting and Context Characterization Ontology (<http://purl.org/spar/c4o/>); Data Catalog Vocabulary (<http://www.w3.org/ns/dcat#>); Dublin Core Metadata Initiative (<http://purl.org/dc/terms/>); Literal Reification pattern (<http://www.essepuntato.it/2010/06/literalreification/>); Publishing Requirements for Industry Standard Metadata (<http://prismstandard.org/namespaces/basic/2.0/>).

За удобство всички термини от представените речници (онтологии) са събрани в специално разработената за описателните метаданни за OpenCitations Corpus онтология – OpenCitations Ontology (OCO).

ЦИТАТНИ ИНДЕКСИ НА OPENCITATIONS

През 2017 г. е разработен първият цитатен указател на OpenCitations – *OpenCitations Corpus* (OCC, <http://opencitations.net/corpus>) [23]. Той представлява отворено хранилище с библиографски и цитатни данни, представени в RDF (синтаксис BibJSON и JSON-LD) и предоставени за използване под лиценз Creative Commons CC0. Към 2019 г. той съдържа информация за около 14 милиона цитирания на над 7,5 miliona ресурси [3]. Значителната част от съдържанието на OCC е от данните на отворен достъп PubMed Central Access Subset (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/tools/openftlist/>), извлечени чрез приложението Europe PubMed Central REST API (<https://europepmc.org/RestfulWebService>). OCC съдържа данни за различни библиографски ресурси (доклади от конференции, книги, сборници, части на книги, статии и студии от списания и др.) като формат, имена на агенти (автор, редактор, издател и др.), иденти-

фикатори за публикации и лица [24] (напр. DOI, PubMed ID, PubMed Central ID, ISSN, ORCID) и пр.

Според модела на данните на OpenCitations в OCC се представят 7 основни класа библиографски обекти (Bibliographic entity) като RDF ресурси⁴:

1. Библиографски ресурс (Bibliographic resource) – всеки публикуван библиографски ресурс, който цитира или се цитира от друг публикуван библиографски ресурс. Подкласовете на библиографски ресурс са взаимствани от CrossRef Types и са разширени, за да отговарят на специфичните нужди на цитатния индекс. Те включват: научни доклади, архивни документи, книги, глава от книги или друга съставна част от книги, монографични серии, набори от данни, дисертации, статии от периодични издания, отделен брой на периодично издание, списания, монографии, доклади, стандарти, серия от стандарти и др. Библиографският ресурс може да бъде самостоятелен (напр. книга) или да бъде съставна част (напр. статия в списание). В OpenCitations Data Model се изразява чрез речника на FaBiO като fabio:Expression.

2. Физическа реализация на ресурса (Resource embodiment) – конкретният формат, в който библиографският ресурс е предоставен от издателя. Подкласовете включват: дигитален ресурс и печатно издание. Изразява се отново чрез библиографската онтология, съгласно FRBR – fabio:Manifestation.

3. Библиографски обект (Bibliographic entry) – всяко библиографско позоваване в списъка с използвани източници (или другаде) в библиографски ресурс. Отделното позоваване на ресурс е библиографски запис в определен формат, който се състои от набор от описателни елементи пример автор, заглавие, година на публикуване и други, определени в ISO 690. Наличието на различни стилове на цитиране в стандарта или изискванията на издателите могат да налагат разместяване (напр. годината на издаване) или пропускане на елементи от библиографския запис, (напр. идентификатор или имената на съавтори). В модела на данните на OpenCitations библиографски обект се изразява чрез онтологията за описание на позовавания BiRO (**Bibliographic Reference Ontology**) – biro:BibliographicReference.

4. Отговорен агент (Responsible agent) – име на лице или организация, които имат определена отговорност по отношение на библиографски ресурс (например автор на публикация, редактор на списание, издател и пр.). Агентите се описват чрез онтологията за представяне на информация за лица и организации FOAF – foaf:Agent.

⁴ RDF (Resource Description Framework) ресурсите могат да бъдат всичко – документи, лица, физически обекти или абстрактни понятия [25].

5. Роля на агент (Agent role) – вид отговорност на лице или организация по отношение на библиографски ресурс (автор, редактор, издател). За описание на ролите на агентите се използват класове от специално създадената онтология PRO – pro:RoleInTime. За описание на следващите след първите автори, редактори и др.п. в онтологията на OpenCitations се включва допълнителното свойство осо:hasNext.

6. Цитиране (Citation) – концептуална насочваща връзка от цитиращия библиографски ресурс към цитиран библиографски ресурс. Връзката се създава от автора в процеса на създаване на произведение и обикновено е чрез позоваване в списъка с използвана литература или чрез посочване на връзка под формата на HTTP URL за ресурси в уеб. В модела обектът на цитиране се представя чрез онтологията CiTO. Цитирането има 3 основни подклассове, които определят видовете: самоцитиране, цитиране на издателски картел, независимо цитиране.

Самоцитирането се определя като цитиране, в което цитиращият и цитираният библиографски ресурс имат нещо общо освен предметната област, например общ автор, публикувани са в едно и също издание, обща институционална принадлежност или финансираща организация. Подклассовете на самоцитирането включват:

- Самоцитиране по афилиация (Affiliation self-citation) – цитиране, при което поне един автор на цитирана ресурс и цитирани лица са свързани с една и съща научна институция.

- Самоцитиране на мрежа от автори (Author network self-citation) – цитиране, при което поне един автор на цитирана ресурс има директни или индиректни връзки с автор/и на цитиран ресурс.

- Авторско самоцитиране (Author self-citation) – цитиране, при което цитиращият и цитираният библиографски ресурс имат дори един общ автор.

- Самоцитиране по общ финансиращ орган (Funder self-citation): цитиране, при което цитиращият и цитираният библиографски ресурс са финансиирани от една и съща организация.

- Самоцитиране по публикуващо списание (Journal self-citation): цитиране при което цитиращият и цитираният библиографски ресурси се публикуват в едно и също издание.

Цитиране на издателски картел (Journal cartel citation): цитиране, при което библиографски ресурс, публикуван в едно списание, цитира ресурс/и, публикувани в свързано списание.

Независимо цитиране (Distant citation): цитиране, при което цитиращият библиографски ресурс и цитираният ресурс/и нямат нищо общо помежду си освен предметната област (например автор/и, периодично издание, институционална принадлежност или финансираща организация).

7. Идентификатори (Identifiers) – външни идентификатори (например DOI, ORCID, PubMedID), свързани с библиографските обекти. За представя-

не на идентификаторите се използват термини от онтологията DataCite Ontology – datacite:Identifier.

OpenCitations в момента разработва и други индекси за отворени цитатни данни като използва данните, открити в библиографските бази на трети страни [26]. Първият и най-голям от тях е COCI OpenCitations Index of Crossref open DOI-to-DOI citations (<http://opencitations.net/index/coci>), който понастоящем съдържа информация за повече от 445 miliona цитирания, предоставяни под лиценз CC0 [27].

Най-новият индекс на организацията е CROCI (Crowdsourced Open Citation Index, <http://opencitations.net/index/croci>). Той съдържа цитатни данни, подадени от автори, редактори и други агенти, свързани с библиографските обекти. Целта на CROCI е да запълни липсата от цитатни данни от издатели, които не предоставят отворени данни в Crossref (напр. Elsevier).

Индексите на OpenCitation съдържат информация за самите цитирания, които не са третират като връзки, а се обработват като самостоятелни данни. Това позволява да се придава на всяко цитиране описателни свойства, като например датата, на която е създаден цитата, неговия период от време (интервалът между датата на публикуване на цитирания обект и датата на публикуване на цитирана обект) и типа на цитита (напр. самоцитиране) [28]. За разлика от OCC, новите индекси не съхраняват метаданни за цитиращите и цитирани библиографски обекти. Вместо това, те се идентифицират в индексите чрез техните уникални идентификатори (например DOI), което позволява библиографската информация да бъде извлечена по време на заявка чрез съответния API [29].

СОФТУЕР НА OPENCITATIONS

Данните на OpenCitations са достъпни в основния формат за изразяване на структурирани машинно четими данни за уеб RDF [30] и се съхраняват в специализирани бази от данни за RDF (graph databases, triplestores). За да се осигури достъп до тези данни, OpenCitations предоставя софтуер с отворен код, предназначен за търсене, преглеждане и предоставяне чрез REST API (<https://github.com/opencitations>). Програмен достъп до индексите OCC и COCI може да бъде получен чрез заявки в SPARQL RDF query language [31] посредством SPARQL крайна точка, в JSON и в CSV формат, създаден с помощта на RAMOSE [32] (<https://github.com/opencitations/ramose>) или чрез HTTP заявки в различни формати (HTML, RDF/XML, Turtle или JSON-LD).

Възможно е търсене по име на автор, заглавие (или част от него) или идентификатор (DOI или ORCID) чрез OSCAR (OpenCitations RDF Search Application, <https://github.com/opencitations/oscar>). Резултатите могат да бъдат прегледани с помощта

ПРЕДСТАВЯМЕ ВИ

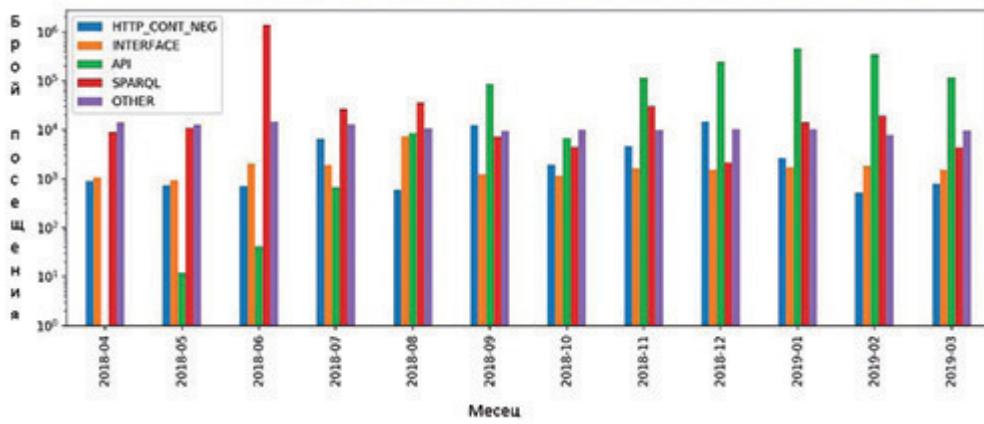
на интерфейс OpenCitations RDF Resource Browser LUCINDA (<https://github.com/opencitations/lucinda>). Метаданни за отделни библиографски обекти в рамките на OCC и цитати в COCI също могат да бъдат достъпни чрез обикновен уеб формуляр, като се използват URI, например <https://w3id.org/oc/corpus/br/1>. Изтеглянето на данните от индексите OCC и COCI е възможно от периодично създавани хранилища, които се съхраняват на Figshare [33] с цел провеждане на по-мащабни наукометрични анализи.

През 2018 г. уебсайтът на OpenCitations (<http://opencitations.net/>) е бил посетен над 3 милиона пъти от повече от 68 000 потребители (идентифицирани IP адреси) [3]. Фигура 2 представя броя на посещенията, разпределени по основните услуги на сайта на OpenCitations в периода април 2018 – март 2019 г.:

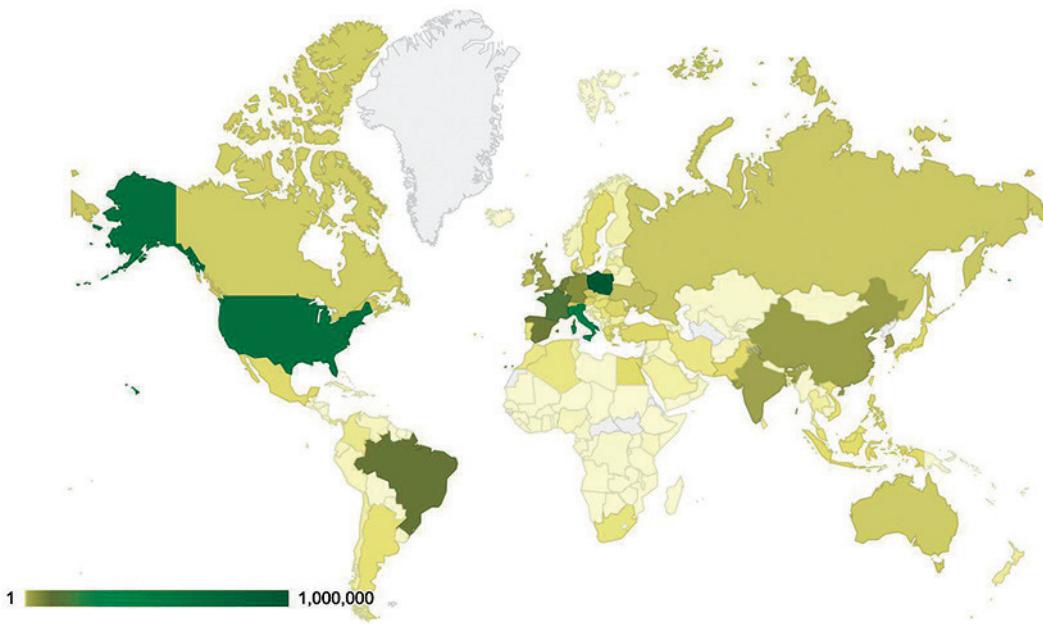
- прям HTTP достъп до конкретен библиографски ресурс или цитиране (HTTP_CONT_NEG),
- използване на уеб интерфейс за търсене или преглеждане (INTERFACE),
- REST API (API),
- SPARQL заявки към крайните точки (SPARQL) и
- други (напр. посещения на началната страница на OpenCitations или други страници).

Услугата „API“ е въведена през май 2018 г., но бързо става основната услуга, използвана за извличане на цитатни данни, налични в OpenCitations.

Данните за използваните услуги се допълват от фиг. 3, която показва броя на заявките от различни страни по света. Страните, в които се използват най-много услугите на OpenCitations, са Италия, Полша, САЩ, Бразилия, Франция, Холандия и Испания, следвани от Китай, Германия, Индия, Великобритания и др.



Фиг. 2. Брой посещения, разпределени по основните услуги на сайта на OpenCitations, април 2018 – март 2019 г. [3]



Фиг. 3. Използване на услугите на OpenCitations по страни [3]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основната цел на OpenCitations е да предоставя отворени научни библиографски и цитатни данни, както и услуги на широк кръг потребители. Индексите на OpenCitations дават достъп до повече от 450 miliona цитати чрез различни интерфейси за тяхното използване [3]. Въпреки това организацията предвижда в следващите няколко години обемът на отворените цитатни данни да се увеличава, както и да се създават нови бази от данни, които да обслужват различни приложения. По-специално, след успеха на COCI, OpenCitations планира следните нови индекси на съществуващи масиви от отворени цитати: WOCl – OpenCitations Index of open Wikidata citations, DOCl – OpenCitations Index of open DataCite citations, DROCl – OpenCitations Index of open citations within the Dryad Data Repository. Една от големите инициативи на OpenCitations, предприета в сътрудничество с експерти в областта на библиометрията и наукометрията, е създаването на нова база от данни например OpenCitations Meta. Базата ще съдържаща до-

пълнителни метаданни, свързани с научни публикации, която ще включва много от данните, описани в OpenCitations Data Model като резюмета на публикации, ключови думи, институционална принадлежност, сведения за финансирането на публикацията и друга важна информация за библиометричен анализ, които към момента не се отразяват в OpenCitations Corpus. Базата от данни ще бъде от особен интерес за университетите и научноизследователските институти, които желаят да оценят резултатите на своите учени и изследователи. Тя ще подобри съществуващите API на OpenCitations, тъй като ще позволява по-сложни запитвания и ще се намали времето за получаване на резултатите.

Крайната цел на OpenCitations предоставянето на достъп до отворена научна цитатна информация се постига чрез семантични уеб технологии, SPARQL и общия модел на данни. Постига се широка интеграция на информация от оперативно съвместими отворени бази от данни, поддържани от трети страни като типовете публикации от Crossref; имената на авторите и техните идентификатори – от ORCID и от VIAF и др.п.

ЛИТЕРАТУРА

- БДС ISO 690:2011 Информация и документация. Ръководство за библиографски позовавания и цитiranе на информационни ресурси.** София: БИС, 2012. [BDS ISO 690:2011 Informacija i dokumentacija. Rakovodstvo za bibliografski pozovavaniya i citirane na informacionni resursi. Sofia: BIS, 2012].
- Касъклиев, Николай, Мариета Атанасова. Уеб базиран мениджър на цитирания [онлайн]. – В: Списание на Софийския университет за образователни изследвания, 2016, № 1, с. 35-48 [прегледан на 19.12.2019]. Достъпна на: https://journal.e-center.uni-sofia.bg/site/wp-content/uploads/downloads/2016/10/3_Kasakliev_Atanassova.pdf [Kasakliev, Nikolaj, Marieta Atanasova. Ueb baziran menidzar na citiranija [online]. – V: Spisanie na Sofijskija universitet za obrazovatelni izsledvaniya, 2016, № 1, s. 35-48 [pregledan na 19.12.2019]. Dostapna na: https://journal.e-center.uni-sofia.bg/site/wp-content/uploads/downloads/2016/10/3_Kasakliev_Atanassova.pdf].
- Peroni, Silvio, David Shotton. OpenCitations, a scholarly infrastructure organisation dedicated to open scholarship [online], revised 15 Sep 2019 [visited 2.12.2019]. Available from: <https://arxiv.org/abs/1906.11964>
- Initiative for Open Citations [online] [visited 2.12.2019]. Available from: <https://i4oc.org/>
- Sugimoto, C. R., L. Waltman, V. Larivière, N. J. van Eck, K. W. Boyack, P. Wouters, S. De Rijcke. Open citations: A letter from the scientometric community to scholarly publishers. ISSI Society, 2017 [visited 2.12.2019]. Available from: <http://issi-society.org/open-citations-letter>
- Reference distribution [online] [visited 2.12.2019]. Available from: <https://www.crossref.org/reference-distribution/>
- Лозанова-Белчева, Е. Проследяване на музейната проблематика във водещите ресурси за наукометрични изследвания – Web of Science, SCOPUS и SCImago Journal & Country Rank. – В: Сб., посветен на 65-год. юбилей на проф. д.изк. Симеон Недков. София: Унив. изд. „Св. Климент Охридски“, 2018, с. 215-231. [Lozanova-Belcheva, E. Prosledjavane na muzeinata problematika vav vodestite resursi za naukometrieni izsledvaniya – Web of Science, SCOPUS i SCImago Journal & Country Rank. V: Kulturnata pamet vav vremeto i prostranstvoto: Sb., posveten na 65-god. jubilei na prof. d.izk. Simeon Nedkov. Sofia: Univ. izd. Sv. Kliment Ohridski, 2018, s. 215-231].
- Осиковски, Мартин. Рейтингов геноцид срещу заплащане: Капанът на рейтинговите системи във висшето образование в България – и как може да бъде преодолян. В: Капитал [онлайн], 18 март 2019 11:00 [прегледан на 09.08.2019]. Достъпна на: https://www.capital.bg/politika_i_ikonomika/obshtestvo/2019/03/18/3405266_reitingov_genocid_sreshtu_zaplashtane/ [Osikovski, Martin. Rejtingov genocid srestu zaplastane: Kapanat na rejtingovite sistemi vav visseto obrazovanie v Balgarija – i kak moze da bade preodoljan. V: Kapital [online], 18 mart 2019 11:00 [pregledan na 09.08.2019]. Dostapna na:
- Осиковски, Мартин. Още за „рейтинговия геноцид“ – чуждестранният опит: Какъв е световният опит с рейтинговите системи и как българското висше образование може да се поучи от тях. В: Капитал [онлайн], 30 март 2019 10:07 [прегледан на 09.08.2019]. Достъпна на: https://www.capital.bg/politika_i_ikonomika/obshtestvo/2019/03/30/3412076_oshte_za_reitingoviia_genocid_chujdestranniat_opit/ [Osikovski, Martin. Oste za “rejtingovija genocid” – cuzdestrannijat opit: Kakav e svetovnijat opit s

ПРЕДСТАВЯМЕ ВИ

- rejtingovite sistemi i kak balgarskoto visse obrazovanie moze da se pouci ot tjah. V: Kapital [onlayn], 30 mart 2019 10:07 [pregledan na 09.08.2019]. Dostapna na: https://www.capital.bg/politika_i_ikonomika/obshtestvo/2019/03/30/3412076_oshte_za_reitingovia_genocid_chujdestranniat_opit/.
10. Илиев, Й. Платформата Dimensions: нови идеи за екосистемата на научната информация. // Info svijat: Висше образование и наука, 2018, № 3, с. 28-32 [прегледан на 09.08.2019]. Достъпна на: https://nacid.bg/bg/INFO_world/InfoB/2018 [Iliev, J. Platformata Dimensions: novi idei za ekosistemata na naucnata informatsija. // Info svijat: Visse obrazovanie i nauka, 2018, N 3, s. 28-32 [preglедан на 09.08.2019]. Dostapna na: https://nacid.bg/bg/INFO_world/InfoB/2018.
 11. Национална пътна карта за научна инфраструктура (2017-2023 г.). София: Министерство на образованието и науката, 2017 [онлайн] [прегледан на 19.12.2019]. Достъпен на: <https://www.strategy.bg/FileHandler.ashx?fileId=9899> [Nacionalna patna karta za naucna infrastruktura (2017-2023 g.). Sofia: Ministerstvo na obrazovanieto i naukata, 2017 [online] [preglедан на 19.12.2019]. Dostapen na: https://www.strategy.bg/FileHandler.ashx?fileId=9899].
 12. Open Science [online] [visited 2.12.2019]. Available from: <http://opencienceasap.org/open-science/>
 13. Димчев, Александър. Откритият достъп да информацията и неговото място в научните комуникации. В: Библиомека, XIX, № 2012, 2, с. 12-26. [Dimcev, Aleksandar. Otkritijat dostap da informatsijata i negovoto mjasto v naucnite komunikacii. V: Biblioteka, XIX, N 2012, 2, s. 12-26].
 14. Wilkinson, Mark, Michel Dumontier, IJsbrand Jan Aalbersberg, Gaby Appleton. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship [online]. In: *Scientific Data*, March 2016 [visited 2.12.2019]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/298345883>
 15. Peroni, Silvio, David Shotton. Open Citation: Definition [online]. Ver. 1.0, 27 June 2018 [visited 2.12.2019]. Available from: https://figshare.com/articles/Open_Citation_Definition/6683855
 16. The PID Graph <https://www.project-freya.eu/en/pid-graph/the-pid-graph>
 17. Peroni, Silvio, David Shotton. Open Citation Identifier: Definition [online]. Figshare, 2019 [visited 2.12.2019]. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.7127816>
 18. Ferguson, C., J. McEntrye, V. Bunakov, S. Lambert, S. van der Sandt, R. Kotarski, S. McCafferty. Survey of Current PID Services Landscape (Deliverable No. D3.1) Retrieved from FREYA project (EC Grant Agreement No 777523) [online] [visited 2.12.2019]. Available from: https://www.project-freya.eu/en/deliverables/freya_d3-1.pdf.
 19. Identifiers.org: Resolution service [online] [visited 2.12.2019]. Available from: <https://registry.identifiers.org/registry/oci>
 20. Peroni, Silvio, David Shotton. The OpenCitations Data Model [online]. In: Figshare, 2018 [visited 2.12.2019]. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.3443876>
 21. Онтологията на OpenCitations – Ontology OpenCitations (OCO) е достъпна на <https://w3id.org/oc/ontology>
 22. Peroni, Silvio, David Shotton. The SPAR Ontologies. In: *The Semantic Web – ISWC 2018: 17th International Semantic Web Conference, Monterey, CA, USA, October 8-12, 2018; Proceedings, Part II* [online], p. 119-136 [visited 2.12.2019]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-00668-6_8
 23. Peroni, Silvio, David Shotton, F. Vitali. One Year of the OpenCitations Corpus. In: *The Semantic Web – ISWC 2017: 17th International Semantic Web Conference, Monterey, CA, USA, October 8-12, 2018, Proceedings, Part II* [online], p. 184-192 [visited 2.12.2019]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-68204-4_19
 24. Миланова, Милена. Идентификатори на имена. В: През призмата на информационната наука: Сборник, посветен на 70-год. на доц. д-р Нина Шуманова. София: Унив. изд. „Св. Климент Охридски“, с. 106-114. ISBN 978-954-07-4164-2. [Milanova, Milena. Identifikatori na imena. V: Prez prizmata na informatsionnata nauka: Sbornik, posveten na 70-god. na dots. d-r Nina Sumanova. Sofia: Univ. izd. “Sv. Klement Ohridski”, s. 106-114. ISBN 978-954-07-4164-2].
 25. Schreiber, Guus, Yves Raimond (eds.). *RDF 1.1 Primer: W3C Working Group Note 24 June 2014* [online] [viewed 14.10.2019]. Available from: <https://www.w3.org/TR/rdf11-primer/>
 26. OpenCitations Indexes. In: *OpenCitations* [online] [viewed 14.10.2019]. Available from: <http://opencitations.net/index>
 27. Heibi, I., S. Peroni, D. Shotton. COCI, the OpenCitations Index of Crossref open DOI-to-DOI citations [online] [viewed 14.10.2019]. Available from: <https://arxiv.org/abs/1904.06052>
 28. Shotton, David. Citations as First-Class Data Entities: Introduction. Posted on February 19, 2018. In: *OpenCitations blog website* [online] [viewed 14.10.2019]. Available from: <https://opencitations.wordpress.com/2018/02/19/citations-as-first-class-data-entities-introduction/>
 29. The unifying REST API for all the OpenCitations Indexes [online] [viewed 14.10.2019]. Available from: <https://w3id.org/oc/index/api/v1>
 30. Cyganiak, R., D. Wood, M. Krötzsch (eds.). *RDF 1.1 Concepts and Abstract Syntax W3C Recommendation 25 February 2014* [online] [viewed 14.10.2019]. Available from: <https://www.w3.org/TR/rdf11-concepts/>
 31. Harris, S., A. Seaborne. SPARQL 1.1 Query Language W3C Recommendation 21 March 2013 [online] [viewed 14.10.2019]. Available from: <https://www.w3.org/TR/sparql11-query/>
 32. Heibi, I., S. Peroni, D. Shotton. Enabling text search on SPARQL endpoints through OSCAR. In: *Data Science*, 2019, 2, p. 205-227 [viewed 14.10.2019]. Available from: <https://content.iospress.com/download/data-science/ds190016a?id=data-science%2Fds190016a>
 33. Download. In: *OpenCitations* [online] [viewed 14.10.2019]. Available from: <http://opencitations.net/download>



IN MEMORIAM

ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ АНДРЕЙ ДАНИЕЛ



На 23 януари 2020 г. почина чл.-кор. Андрей Леон Даниел.

Роден е на 28 март 1952 г. в Русе. През 1977 г. завърши Висшия институт за изобразителни изкуства „Николай Павлович“ (сега Национална художествена академия, НХА), София, специалност „Живопис“, при проф. Добри Добрев. От 1991 г. е доцент, а от 1997 г. – професор по живопис в НХА.

Работи предимно в областта на живописта, стенописта, сценографията, графиката и оформлението на книгата. Има над 100 участия в представителни изложби на българско изкуство в страната и чужбина (Рим, Лисабон, Стокхолм, Москва, Люцерн, Шафхаузен, Ви-

ена, Бад Райхенхал, Сеул и др.). Творбите му са представени на повече от 30 самостоятелни изложби. Автор е на над 50 публикации, в т.ч. и на книгата „Неща, места и хора“ (2011 г.).

Негови творби са притежание на частни колекции в България, Швейцария, Холандия, Италия, Финландия, Израел, Испания, Франция, Великобритания, САЩ, Канада, Южна Корея, Австрия, Германия, Гърция, Полша и др.

Член-кореспондент Андрей Даниел беше активен участник в управлението на подготовката на млади художници. Заен е редица административни длъжнос-

ти: декан на Факултета за изящни изкуства в НХА, ръководител на катедра „Живопис“ във ФИИ на Националната художествена академия, член на СНС към НХА, член на Под комисия на ВАК, член на ръководството и зам.-председател на Съюза на българските художници (СБХ), председател на Фондация „Поддържане на изкуството в България“, председател на НС на НХА.

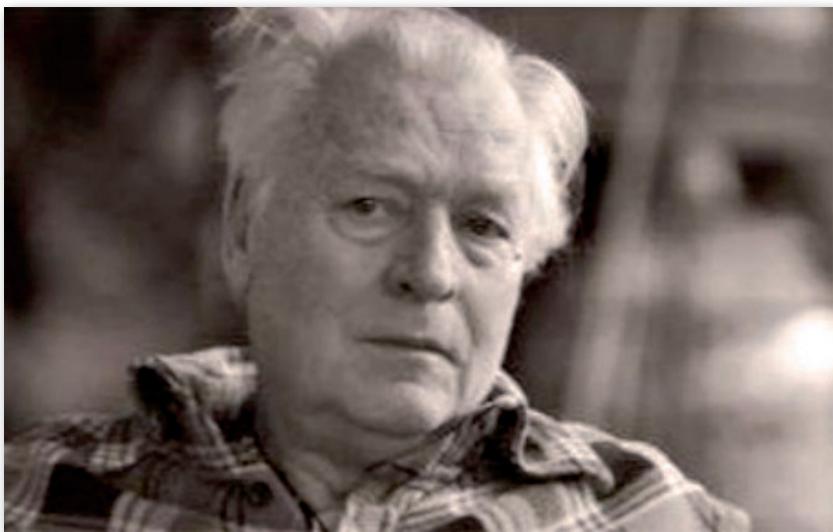
Член е на Съюза на българските художници от 1979 г., член и основател на група „Градът“ (1986 г.); член-кореспондент на БАН от 2015 г.

Свидетелство за неговия талант са наградите, които е получавал през годините:

- Годишна национална награда за живопис „Владимир Димитров – Майстора“ (2012 г.);
- Златно перо (за принос към българската култура), София (1998 г.);
- I награда, Обща художествена изложба *Портрет*, Пазарджик (1988 г.);
- Диплом, Международен конкурс по живопис, Кошице, Словакия (1983 г.);
- Диплом, Младежки международен конкурс по живопис, София, (1978 г.).

С кончината на чл.-кор. Андрей Даниел Българската академия на науките и българската живопис загубиха един техен виден представител, общественик и достоен човек.

ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ НЕДЕЛЧО МИЛЕВ



На 20 февруари 2020 г. почина чл.-кор. Неделчо Николов Милев.

Роден е на 5 февруари 1933 г. в Чирпан. През 1955 г. завършва специалност „Театропознание“ във ВИТИЗ „Кр. Сарафов“. През периода 1958 – 1963 г. работи във в. „Народна култура“ като завеждащ отдел „Кино“. През 1966 г. защитава докторска дисертация във ВГИК – Москва със степен „кандидат на изкуствознанието“. През 1966 г. е назначен за зам.-директор на БН филмотека. От 1971 г. е на работа в Института за изкуствознание на БАН, където е дългогодишен ръководител на секция „Кино и телевизия“. През 1973 г. става доктор на науките в Института за изкуствознание – БАН, където през 1981 г. е избран за ст.н.с. I ст. През 1982 г. е избран за професор във ВИТИЗ,

а през 2004 г. – за член-кореспондент на БАН в направление „Изкуствознание“.

Чл.-кор. Милев има големи заслуги за формирането на българската филмова теория, за изграждането на кинонауката и кинообразованието в България. През 1973 г. е сред основателите на кинообразованието в България. Създава и ръководи катедрата „Кинознание“ във ВИТИЗ „Кр. Сарафов“.

Впечатляваща е дългогодишната преподавателска дейност на чл.-кор. Милев в Националната академия за театрално и филмово изкуство (НАТФИЗ), където е възпитал няколко поколения български кинематографисти – критици, режисьори, оператори, актьори, както и десетки докторанти и специализанти.

Чл.-кор. Милев е съставител на учебни програми по кино в НАТФИЗ и почти всички висши учебни заведения в България. Неговите учебници и книги са познати и зад граница и се ползват с висок престиж. Той е участвал с научни доклади в стотици форуми в България и в чужбина, а публикациите му са над 1000.

Научните му трудове „Теория за елементите на киното“, „Драматичния еcran“ и монографията му „Относителност и еcran“ резюмираха световните филмови процеси, обогатиха самото кинознание и сравнително изкуствознание.

Чл.-кор. Неделчо Милев активно работи в Световната организация на филмотеките и филмовите архиви, Международната организация на школи и университети по кино и телевизия, Международната организация на кинокритиците и Международната институция за защита на журналистическите права.

Носител е на орден „Кирил и Методи I степен“, на почетния знак на НАТФИЗ „Кръстьо Сарафов“ като основоположник на кинообразованието.

С кончината на чл.-кор. Неделчо Милев Българската академия на науките и българското кино загубиха един свой виден представител и достоен човек.