

Научен секретар

МУ - Плевен

Вх. № НС-248/08.12.2021г.

РЕЦЕНЗИЯ

на

дисертационен труд за присъждане на научна степен „доктор на науките“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление „Медицина“, специалност „Анестезиология и интензивно лечение“

с автор

ПРОФ. Д-Р КАМЕЛИЯ ТОДОРОВА ЦВЕТАНОВА, Д.М.,

Катедра „Анестезиология и интензивно лечение“, факултет „Медицина“,

Медицински университет - Плевен,

на тема:

„ВЛИЯНИЕ НА ГЕНЕТИЧНИТЕ, ПСИХОЛОГИЧНИТЕ И СОЦИО-АНТРОПОЛОГИЧНИ ФАКТОРИ ВЪРХУ СИЛАТА НА СЛЕДОПЕРАТИВНАТА БОЛКА ПРИ СРЕДНИ И ГОЛЕМИ ПО ОБЕМ ОПЕРАЦИИ“

РЕЦЕНЗЕНТ:

Доц. д-р Любомир Стефанов Бакаливанов, д.м.,

Началник на „Клиника по сърдечно-съдова анестезия и интензивно лечение“,

МБАЛ-НКБ-ЕАД, София,

член на научно жури, определено със Заповед № 2974 от 30. 11. 2021 г. на Ректора на МУ-Плевен, изготвя рецензия съобразно решение от Протокол № 1 на първо заседание (неприсъствено) на научното жури.

Рецензията е изготвена въз основа на представените материали по процедурата, съобразно изискванията заложи в Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен, за присъждане на научната степен „доктор на науките“.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра “Анестезиология и интензивно лечение“ при МУ-Плевен на 21. 10. 2021 г.

I. Биографични данни и професионална кариера

Проф. д-р Камелия Цветанова, д.м., е родена на 21. 05. 1977 г. в гр. Плевен.

През 2004 г. завършва МУ-Плевен, а през 2010 г. придобива специалност по „Анестезиология и интензивно лечение“. През 2015 г. придобива образователна и научна степен „Доктор“ след успешно защитен дисертационен труд в МУ-Варна на тема: „Многоаспектен сравнителен анализ на някои периперативни показатели при лапароскопски и роботизирани онкогинекологични операции“.

От 2017 г. е хонорувана като „Доцент“ към МУ-Плевен, а от 2020 г. „Професор“ към Катедра „Анестезиология и интензивно лечение“, МУ-Плевен.

Проф. Цветанова започва своя професионален път като анестезиолог-реаниматор в гр. Оряхово, по-късно заема същата длъжност последователно в МБАЛ-Кнежа, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД - Плевен и МБАЛ-ВМА-Плевен.

В момента е Началник на „Клиника по анестезиология и интензивно лечение“ към УМБАЛ „Света Марина“- гр. Плевен.

От 2021 г. е Ръководител на Катедра „Анестезиология и интензивно лечение“ към Медицински факултет на МУ-Плевен.

II. Анализ и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен в общо 550 стандартни страници, разделени на следните части:

1. Съдържание, използвани съкращения и въведение – 6 стр.
2. Литературен обзор - 83 стр.
3. Цел и задачи, хипотези - 7 стр.
4. Материал и методи на работа - 12 стр.
5. Резултати - 198 стр.
6. Дискусия - 88 стр.
7. Изводи - 5 стр.
8. Заключение - 4 стр.
9. Приноси на научния труд - 3 стр.

10. Публикации на дисертанта, свързани с научния труд - 1 стр.

11. Библиография - 128 стр.

12. Приложения - 25 стр.

Дисертационният труд е онагледен с 79 таблици и 45 фигури. Библиографската справка съдържа 1100 източника (64 на кирилица и 128 на латиница). Голяма част от библиографията е с източници от последните 5 години, което показва актуалността на проблематиката в дисертационния труд.

2. Анализ на значимостта и съвременността на проблема

Представеният дисертационен труд за защита на ОНС „Доктор на медицинските науки” изучава и анализира проблеми свързани със следоперативната болка. Следоперативната болка е централен проблем в анестезиологията, интензивните грижи, реанимационното наблюдение и клиничното поведение. Този проблем в последната декада претърпя сериозно развитие, като промени из основи разбирането за произхода, характера и третирането на следоперативната болка. В последно време лечението на болевия синдром се превърна в интердисциплинарен проблем, в който си сътрудничат анестезиолози-реаниматори, невролози, неврофизиолози, генетици, онколози и други медицински специалисти.

Проблемът със следоперативната болка в световен мащаб е все по-актуален. Ролята и мястото на следоперативното обезболяване е от изключително съществено значение за периоперативния период, комфорта и гладкия следоперативен период при пациентите. В последната декада задълбочено се изучава влиянието на социалната среда, психологични и генетични фактори, участващи и имащи отношение към възприемането на следоперативната болка, нуждите и продължителността на обезболяване.

В последно време научно-изследователските усилия са насочени към изучаване на специфични генетични и фармакогенетични особености, свързани с възприемането на болката и нейното повлияване. В тази посока научните доказателства все още са малко, преобладават въпросите, чиито отговори са незадоволителни.

Социо-антропологични фактори, степен на образование и други фактори свързани с възприемането на следоперативната болка се считат, че също имат отношение към този проблем.

Разбирането за различните видове болка, нейното възникване, поддържане и всички средства и методи за повлияването ѝ са от особено значение, тъй като често това става причина за възникването на редица следоперативни усложнения, неблагоприятно развитие на хода на лечебния процес, продължително страдание и инвалидизация.

Разработения от проф. Цветанова дисертационен труд доказва влиянието на различните генетични фактори и такива от заобикалящата ни среда върху силата на следоперативната болка и причините за трудното ѝ овладяване.

3. Анализ на Литературния обзор

Във въведението на дисертационния труд е направен кратък преглед от класическото схващане на следоперативната болка до мястото на фармакогенетиката в съвременната анестезиология и интензивно лечение. Силно впечатление прави подробният и задълбочен анализ на понятията, с които е работено, както и пълнотата на съдържанието, което далеч надхвърля кандидатския минимум.

Литературният обзор обхваща 83 страници. В центъра на обзора е хирургичната травма като основен фактор отговорен за възникването на острата следоперативна болка. В него подробно, включително и чрез множество схеми, фигури и таблици е извършен подробен преглед на литературата, занимаваща се с проблема на болката, разгледани са всички видове болка с неврофизиологичните и анатомични пътища и механизми на нейното възникване, провеждане, възприемане от организма и промените настъпващи в него, като отговор на болевия стимул.

В литературния обзор е направен преглед и на хроничната следоперативна болка от гледна точка на социално-икономическите и личностови проблеми и промени, настъпващи като следствие от нея. Дисертантът демонстрира изключително добра информираност, способност за анализ и синтез на научна литература и факти, както в областта на анестезиологията и интензивното лечение, така и в области като епидемиологията и фармакогенетиката и медицинската психология. Коментирани са множество различни фактори, имащи отношение към следоперативната болка и причините за провалите по отношение на следоперативното обезболяване.

В литературния обзор подробно са анализирани генетичните полиморфизми SNP OPRM1, COMT 1947 G>A, MDR1 ABCB1 и различните психологични влияния като тревожност, депресия и катастрофизация, както и връзката между кръвните групи по

ABO системата, различни социалните фактори, имащи отношение към възприемчивостта и повлияването на следоперативния болев синдром.

В литературният обзор подробно е анализирано всичко, което вече е известно на научно-практическата общност по отношение на може би най-стария и добре проучен опиатен аналгетик за обезболяване в следоперативния период и не само там – морфина. Описани и степенувани са честотата на усложненията след неговото приложение като: гадене, повръщане, честота на кардио-циркулаторната и респираторна депресия, при пациентите носители на мутантни алели на генетичните полиморфизми SNP, OPRM1, COMT 1947 G>A, MDR1 ABCB1.

Литературният обзор завършва с 14 подробни и логично изведени от изложението изводи.

4. Анализ на „Цел и Задачи“

Целта на дисертационния труд, поставена от дисертанта, е: „На базата от анализа на генетичните, психологичните и социо-антропологичните характеристики на пациентите подложени на средни и големи по обем операции (роботизирани, лапароскопски и конвенционални) в гръдния кош, коремната кухина и малкия таз, да се създаде алгоритъм на поведение за ефективно следоперативно обезболяване посредством прилагането на опиоидни аналгетици, основано на доказаната ефективност на роботизираната хирургия, като единствена възможна алтернатива на конвенционалната хирургия при хора с генетичен полиморфизъм SNP, OPRM1 118 A>G, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1“, е ясно дефинирана. Поставените задачи са на брой 11 и напълно корелират с целта на научния труд.

5. Оценка на раздел „Материал и методи“

Представени са 410 пациенти, подложени на оперативни интервенции с 13 различни диагнози, всички извършени в УМБАЛ „Св. Марина“ Плевен, в периода 2018-2020 г. Извършено е амбиспективно /анализ както про- така и ретроспективно за цялата кохорта пациенти/ клинично-епидемиологично проучване. Извършен е подробен демографски анализ на обследвания контингент. Работено е с разнообразни методи /клинични, генетични, психологически и съвременни статистически/ за доказване на поставената от докторанта цел на дисертационния труд. Статистическата обработка на данните е проведена с широк набор от съвременни статистически пакети, като IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. Това е предпоставка за висока

статистическа достоверност на резултатите, като за ниво на значимост при обработката е прието $p < 0,05$.

6. Анализ на раздел „Резултати“

Резултатите от дисертационния труд са представени аналитично, систематично и последователно. Резултатите са представени задълбочено и детайлно.

Анализирано е влиянието на генетичните полиморфизми SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1 върху нивото на пред и следоперативната тревожност и депресия, както и силата на следоперативната болка. Представено е влиянието на различните социални фактори като семейно положение, наличие на родени деца, образователен ценз и BMI, продължителност на анестезията и оперативната интервенция и кръвните групи върху болката, депресията и степента на тревожност.

Проучена е и връзката между вида лечебно заведение, в което се лекуват пациентите (частно и държавно) и силата на следоперативната болка, степента на тревожност и честотата на депресивните епизоди постоперативно при пациентите. Направените оценки на нивото на предоперативна тревожност и депресия са изследвани с тест на Тейлър и PHQ-9 тест. Приложен е също и „Инвентар на Бек“ за степен и тежест на депресията. По отношение на анализа интензитета на следоперативната болка резултатите са подредени съгласно визуално-аналоговата скала /VAS/ за болката.

7. Анализ на раздел „Дискусия“

В раздел „Дискусия“ са разгледани подробно и аналитично получените резултати от собственото наблюдение и изследване, като успоредно с това са цитирани и коментирани резултатите от подобни изследвания на други автори, достъпни в световната база данни. Всяка една от поставените задачи е дискутирана и обсъдена, като след всяка задача дисертанта прави кратко обобщение на получените резултати.

Раздела е добре организиран, отделно за всяка от представените задачи

8. Анализ на раздел „Изводи“ и „Заклучение“

Представени са 41 извода, формулирани в съответствие с поставената цел на дисертационния труд, напълно корелиращи със задачите и получените резултати.

Най-съществените изводи от дисертационния труд са:

1. Силата на следоперативната болка корелира с пред и следоперативната тревожност и депресия.
2. Връзката между следоперативната болка и тревожността е по-силно изразена при пациентите от женски пол.
3. Следоперативната болка е в пряка зависимост от генетичните полиморфизми (SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1).
4. При пациенти с генетични полиморфизми SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1, при отворена хирургия, рискът от появата на усложнения свързани с обезболяването спрямо останалите два вида хирургични метода (лапароскопски и роботизирани), е около 44 пъти по-висок.
5. С най-висок риск (52 пъти) за развитието на следоперативна болка по VAS-скалата над 5 са пациентите претърпели отворена оперативна интервенция спрямо лапароскопските и роботизирани операции.
6. Броят на обезболяванията в следоперативния период корелират със силата на изпитваната болка в периоперативния период.
7. Най-силна следоперативна болка се регистрира при отворените (конвенционални операции), следвани от лапароскопските и роботизираните операции.
8. Прилагането на т. нар. персонализирана медицина, т.е. клиничен подход в лечението на болните според техните индивидуални нужди и характеристика (генетични, психологични, социо-антропологични и др.) и излизането от клишето „златен стандарт“ се оказва най-правилен и ориентиран към конкретния пациент.

В края на дисертационния труд проф. Цветанова въвежда понятието „персонализирана медицина“ по отношение на терапията на постоперативната болка при пациенти с генетичен полиморфизъм, асоцииран с възприятието за болка. При лапароскопските и роботизираните операции, при пациенти с генетични полиморфизми, свързани с болката като SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1, се постигнат много добри резултати, избягвайки усложненията от прилагането на опиатни аналгетици. От съществено значение, според дисертанта, при ефективното обезпечаване и дирижиране на процеса по следоперативно обезболяване, е индивидуалния подход и внимателната

предоперативна оценка на психологическия статус на пациентите - обект на миниинвазивни оперативни процедури. Всичко това поставя в центъра на медико-диагностичния подход, индивидуалността на пациента и усилията да се намери конкретния медикамент за конкретния пациент, спрямо индивидуалния терапевтичен план и нужди.

9. Анализ на раздел „Приноси“

Представените приноси произхождат пряко от направените изводи. Те са:

1. За първи път в България се изследва влиянието на нивото на предоперативната тревожност (тест на Тейлър) и пред и следоперативната депресия („Инвентар“ на Бек за депресия и PHQ-9 тест за депресия), върху интензивността на болката след операция (VAS-скалата за болка) при роботизирани, лапароскопски и конвенционални операции.
2. За първи път в страната се прави оценка на честотата на генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 118 A>G (според алелите AA, AG, GG), на генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG), както и на полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT), и тяхното влияние върху интензивността на следоперативната болка (VAS-скалата за болка).
3. За първи път в страната се изследва взаимосвръзката SNP 118 A>G на гена OPRM1 (според алелите AA, AG, GG), генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG) и полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT) и предоперативното психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност, „Инвентар“ на Бек за депресия и PHQ-9 тест за депресия).
4. За първи път в България се прави оценка на връзката между предоперативното и следоперативно психологично състояние на пациентите (Тейлър, Бек и PHQ-9 теста за депресия) с генетичният полиморфизъм SNP 118 A>G на гена OPRM1 (според алелите AA, AG, GG), генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG) и полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT), VAS-скалата за болка и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху честотата и вида на възникналите в резултат на приложеното обезболяване усложнения (гадене, повръщане, дихателна депресия и сърдечно-съдови усложнения).
5. За първи път в страната се търси връзката между диагнозата, използвания хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана

хирургия), вида хирургия (коремна, гръдна и малкотазова) и различните социо-антропологични фактори (възраст, пол, BMI, семейно положение, образование, местожителство, наличието на родени деца, образование, продължителност на оперативната намеса и анестезия) върху силата на изпитваната в следоперативния период болка (VAS-скала за болка) при пациенти с генетични полиморфизми COMT 1947 G>A, SNP OPRM1 118 A>G и MDR1 (C3435T) ABCB1.

6. За първи път в България се изследва и анализира зависимостта между трите генетични полиморфизма (SNP OPRM1, COMT 1947 G>A, MDR1 ABCB1), силата на болката (VAS-скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа, както и наличието на предходни операции преживяни от пациентите с появата на катастрофизация (Rumination, Magnification и Helplessness) по полова принадлежност и хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана хирургия).

7. За първи път в страната е потърсена съществуваща връзка между кръвногруппова принадлежност, трите генетични полиморфизма и силата на следоперативната болка, депресия и тревожност.

8. Проучена е връзката между наличието на болка (VAS-скала) и вида лечебно заведение, в което се лекуват пациентите (държавно и частно).

9. Оценени са различните психологични тестове за тревожност и депресия в периоперативния период (теста на Тейлър, „Инвентара“ на Бек и PHQ-9 тест за депресия) и възможността да бъдат взаимозаменяеми в клиничната практика.

10. Открити са няколко прогностични групи и редица взаимовръзки.

Изключително впечатление прави обстоятелството, че голяма част от приносите са реализирани за първи път в България, което придава на дисертационния труд уникалност и сериозна практическа насоченост.

Съществена част от дисертационния труд заемат поместените 8 приложения, в които подробно са представени анкетните карти, информираните съгласия и психологичните тестове, използвани при провеждане на проучването и цялостната разработка.

10. Научна продукция:

Приложеният списък на научните трудове свързани с дисертационният труд на проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова, д.м., включва 6 статии, от които 4 в SCOPUS и Web of Science и 2 в Google Scholar.

Списък на научните публикации свързани с дисертационния труд:

1. **Цветанова К.**, Нанков Вл. „Асоцииране на еднонуклеотидния полиморфизъм C3435TъАВСВ1/ MDR1 гена с опиоидната чувствителност към Морфина при лечението на следоперативната болка“. Сп. „Анестезиология и интензивно лечение“. бр. 1/ 2021 г. Стр. 4-9. **ISSN: 1310-4284. SCOPUS, SJR 0.1.**
2. **Цветанова К.** Влияние на различните социални, демографски, полови и възрастови фактори върху следоперативната депресия при пациенти с онкологични заболявания. Списание „Сестринско дело“, Бр. 2/ 2021 г. Стр. 20-27. **ISSN: 1310-7496. Web of Science.**
3. **Цветанова К.** Съвременни аспекти свързани със следоперативната болката, лечението ѝ и нейното прогнозиране. Списание „Сестринско дело“, Бр. 2/ 2021 г. Стр. 45-51. **ISSN: 1310-7496. Web of Science.**
4. **Цветанова К.** Влияние на предоперативната депресия, социалната среда, възрастта и вида оперативен метод върху силата на следоперативната болка при пациентки с диагноза карцином на шийката на матката. Сп. „Анестезиология и интензивно лечение“, Бр. 2/ 2021 г., Стр. 12-16. **ISSN: 1310-4284. SCOPUS, SJR 0.1**
5. **Tsvetanova K.** Pharmacofenetics Aspects of Anesthesia and Postoperative Anesthezation. International Journal of Science and Research (IJSR), Vol. 10, Issue 2, February 2021. P. 888-891. **ISSN: 2319-7064. Google Scholar.**
6. **Tsvetanova K.** The Patient Target of Personalized Medicine. International Journal of Science and Research (IJSR), Vol. 10, Issue 1, January 2021. P. 1551-1553. **ISSN: 2319-7064. Google Scholar**

МНИ ЗА „Д.М.Н“**ОБЛАСТ 7. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ****ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ 7.1. МЕДИЦИНА**

Група от показатели	Съдържание	Доктор на науките	Точки на кандидата	ИФ- МУ- гр. Плевен	ИФ на кандидата
А	Показател 1	50	50	Над 2	6, 734
Б	Показател 2	100	100		
Г	Сума от показателите 5 до 9	100	555		
Д	Сума от показателите 10 до 12	100	205		

МНИ- 350 т.**ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ НА КАНДИДАТА: 910 т.****III. Заключение:**

Дисертационният труд има изключително полезна практическа стойност, тъй като предлага на научната общност създаването на персонифицирана схема за следоперативно обезболяване и лечение въз основа на анализ на генетичния профил на пациента, с възможност за подобряване резултатите от лечението, повлияването на острата и хронична болка и следоперативния изход като цяло.


Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и далеч надхвърлят изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и

Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен. Представените материали напълно съответстват на изискванията на МУ-Плевен.

Въз основа на гореизложеното, давам убедително своята **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка на дисертационния труд на **Проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова, д.м.** и предлагам на научното жури да присъди на проф. Цветанова научната степен „Доктор на медицинските науки“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. „Медицина“, по научна специалност „Анестезиология и интензивно лечение“.

07. 12. 2021 г.

София

С уважение:.....

Доц. д-р Л. Бакаливанов, д.м.

REVIEW

of

dissertation thesis for award of a scientific degree **"Doctor of Sciences"** in sphere of higher education 7. Health Care and Sports, Professional Direction "Medicine", specialty Anesthesiology and Intensive Treatment

with author

PROF. DR. KAMELIA TODOROVA TSVETANOVA, MD

Anesthesiology and Intensive Treatment Department, Faculty Medicine,

Medical University - Pleven,

On subject-matter:

"INFLUENCE OF GENETIC, PSYCHOLOGICAL AND SOCIO-ANTHROPOLOGICAL FACTORS ON THE STRENGTH OF THE EXPERIENCED POSTOPERATIVE PAIN IN MEDIUM AND LARGE-SCALE OPERATIONS"

REVIEWER:

Assoc. Prof. Dr. Lyubomir Stefanov Bakalivanov, MD,

Cardiovascular Anesthesiology and Intensive Treatment Clinic Manager,

**MULTI-PROFILE ACTIVE TREATMENT HOSPITAL-NATIONAL
CARDIOLOGICAL HOSPITAL-EAD, Sofia,**

Member of a scientific jury, **determined by Order No. 2974 от 30. 11. 2021 г.** of the Rector of the Medical University - Pleven review in conformity with a Decision of Protocol No. 1 at the first session (in absentia) of the scientific jury.

The review was prepared on the grounds of the materials presented under the procedure in compliance with the requirements input in the Academic Staff Development in the Republic of Bulgaria Act (ASDRBA), the Regulations for Application of the ASDRBA and the Regulations for Development of the Academic Staff of the Medical University – Pleven for award of the scientific degree "Doctor of Sciences".

The dissertation thesis was discussed and referred for defense by the Anesthesiology and Intensive Treatment Department with the Medical University - Pleven on 21.10.2021.

I. Biographic data and professional career

Prof. Dr. Kamelia Tsvetanova, MD, was born on 21.05.1977 in the city of Pleven.

In 2004 she graduated from the Medical University – Pleven and in 2010 she acquired specialty in Anesthesiology and Intensive Treatment. In 2015 she acquired academic and scientific degree “Doctor” after a successfully defended dissertation thesis in the Medical University – Varna on the subject-matter: “Multifaceted Comparative Analysis of Some Perioperative Indicators in Laparoscopic and Robotized Onco-Gynecological Operations”.

From 2017 she was habilitated as “Associate Professor” with the Medical University - Pleven and from 2020 as “Professor” to the Anesthesiology and Intensive Treatment Department, Medical University Pleven.

Prof. Tsvetanova started her professional career as an anesthesiologist – resuscitator in the town of Oryahovo, later she occupied the same position consecutively in Multi-Profile Active Treatment Hospital - Knezha, University Multi-Profile Active Treatment Hospital Dr. Georgi Stranski EAD - Pleven and Multi-Profile Active Treatment Hospital – Military Medical Academy - Pleven.

At the moment she is the Anesthesiology and Intensive Treatment Clinic Manager with University Multi-Profile Active Treatment Hospital Saint Marina – city of Pleven.

From 2021 she is the Head of the Anesthesiology and Intensive Treatment Department with the Medical Faculty of the Medical University - Pleven.

II. Analysis and evaluation of the dissertation thesis

The dissertation thesis is presented in a total of 550 standard pages, divided into the following parts:

1. Content, used abbreviations and introduction – 6 pages
2. Literary review - 83 pages
3. Goal and tasks, hypotheses - 7 pages
4. Material and methods of work - 12 pages
5. Results - 198 pages

6. Discussion - 88 pages
7. Conclusions - 5 pages
8. Inference - 4 pages
9. Contributions of the scientific work - 3 pages
10. Publications of the dissertation author related to the scientific work - 1 page
11. Bibliography - 128 pages
12. Appendices - 25 pages

The dissertation thesis is illustrated with 79 tables and 45 figures. The bibliographic reference contains 1100 sources (64 in Cyrillic and 128 in Latin). A great part of the bibliography is with sources from the last 5 years, which shows the topicality of the problems in the dissertation thesis.

2. Analysis of the significance and the modernity of the problem

The presented dissertation thesis for the defense of the scientific degree "Doctor of Medical Sciences" studies and analyzes problems related to postoperative pain. Postoperative pain is a central problem in anesthesiology, intensive care, resuscitation, and clinical behavior. This problem has undergone serious development in the last decade, fundamentally changing the understanding of the origin, nature and treatment of postoperative pain. Recently, the treatment of the pain syndrome has become an interdisciplinary problem in which anesthesiologists-resuscitators, neurologists, neurophysiologists, geneticists, oncologists and other medical specialists cooperate with each other.

The problem of postoperative pain worldwide is becoming more and more pressing. The role and the place of postoperative analgesia is extremely important for the perioperative period, comfort and smooth postoperative period in patients. In the last decade, the influence of the social environment, psychological and genetic factors involved and related to the perception of postoperative pain, the needs and duration of analgesia were studied in depth.

Recently, research efforts have focused on the study of specific genetic and pharmacogenetic features associated with the perception of pain and its response. In this direction, the scientific evidence is still scarce, with questions which are unsatisfactory.

Socio-anthropological factors, level of education and other factors related to the perception of postoperative pain are considered to be relevant to this problem.

Understanding the different types of pain, its occurrence, maintenance and all means and methods for its response are of particular importance, as this often causes a number of postoperative complications, adverse development of the treatment process, prolonged suffering and disability.

The dissertation thesis developed by Prof. Tsvetanova proves the influence of various genetic factors and those of our environment on the strength of postoperative pain and the reasons for its difficult control.

3. Analysis of the literary review

A brief overview is made in the introduction to the dissertation thesis from the classical concept of postoperative pain to the place of pharmacogenetics in modern anesthesiology and intensive care. The detailed and in-depth analysis of the concepts used has made a strong impression, as well as the completeness of the content, which far exceeds the candidate minimum.

The literature review covers 83 pages. Surgical trauma as the main factor responsible for the occurrence of acute postoperative pain is in the center of the review. In it, in detail, including through numerous schemes, figures and tables, a detailed review of the literature dealing with the problem of pain is performed, all types of pain with neurophysiological and anatomical pathways and mechanisms of its occurrence, conduction, perception and changes occurring in it in response to a pain stimulus.

The literature review also reviews chronic postoperative pain in terms of socio-economic and personal problems and changes that occur as a consequence. The dissertation demonstrates extremely good awareness, ability to analyze and synthesize scientific literature and facts, both in the field of anesthesiology and intensive care, and in areas such as epi- and pharmacogenetics and medical psychology. Many different factors related to postoperative pain and the reasons for failures in terms of postoperative analgesia have been commented on.

The literature review analyzes in detail the genetic polymorphisms SNP OPRM1, COMT 1947 G> A, MDR1 ABCB1 and various psychological influences such as anxiety, depression and catastrophism, as well as the relationship between blood groups in the ABO system, various social factors related to susceptibility and influence. of postoperative pain syndrome.

Everything which is already known to the scientific and practical community regarding perhaps the oldest and well-studied opiate analgesic for analgesia in the postoperative period

and not only there – morphine is analyzed in detail in the literary review. The frequency of complications after its administration has been described and graded as: nausea, vomiting, frequency of cardiovascular and respiratory depression, in patients carrying mutant alleles of genetic polymorphisms SNP, OPRM1, COMT 1947 G> A, MDR1 ABCB1.

The literature review ends with 14 detailed and logically derived conclusions from the exposition.

4. Analysis of “Goal and Tasks”

The goal of the dissertation thesis, set by the dissertation author, is: "Based on the analysis of genetic, psychological and socio-anthropological characteristics of patients undergoing medium and large-scale operations (robotic, laparoscopic and conventional) in the chest, abdomen and pelvis, to create an algorithm of behavior for effective postoperative analgesia through the use of opioid analgesics, based on the proven effectiveness of robotic surgery, as the only possible alternative to conventional surgery in people with genetic polymorphism SNP, OPRM1 118 A> G> A, COMT 1947 and MDR1 ABCB1" is clearly defined. The set tasks are number 11 and fully correlate with the purpose of the scientific work.

5. Evaluation of Section “Material and Methods”

410 patients undergoing surgery with 13 different diagnoses, all performed at the University Hospital "St. Marina" Pleven, in the period 2018-2020 are presented. A detailed demographic analysis of the surveyed contingent was performed. It has been worked with various methods / clinical, genetic, psychological and modern statistical / to prove the goal of the dissertation set by the doctoral student. Statistical data processing was performed with a wide range of modern statistical packages, such as IBM SPSS Statistics 25.0. and MedCalc Version 19.6.3. This is a prerequisite for high statistical reliability of the results, as the level of significance in the processing is assumed to be $p < 0.05$.

6. Analysis of Section “Results”

The results of the dissertation thesis are presented analytically, systematically and consistently. The results are presented in depth and detail.

The influence of the genetic polymorphisms SNP OPRM1, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1 on the level of pre- and postoperative anxiety and depression, as well as the strength of postoperative pain was analyzed. The influence of various social factors such as marital status, presence of children, educational qualifications and BMI, duration of anesthesia and surgery and blood groups on pain, depression and anxiety is presented.

The relationship between the type of medical institution in which patients are treated (private and public) and the severity of postoperative pain, the degree of anxiety and the frequency of depressive episodes in patients postoperatively was also studied. Estimates of the level of preoperative anxiety and depression were examined with Taylor's test and a PHQ-9 test. Beck's inventory for the degree and severity of depression is also included. Regarding the analysis of the intensity of postoperative pain, the results are arranged according to the visual-analog scale /VAS/ for pain.

7. Анализ на раздел „Дискусия“

The "Discussion" Section examines in detail and analytically the results of own observation and research, and at the same time cites and comments on the results of similar studies by other authors available in the global database. Each of the set tasks is discussed and discussed, and after each task the dissertation makes a brief summary of the results.

The section is well organized, separately for each of the tasks presented.

8. Analysis of Section “Conclusions” and “Inference”

41 conclusions are presented, formulated in accordance with the goal of the dissertation thesis, fully correlated with the tasks and the results obtained.

The most significant conclusions from the dissertation are:

1. The strength of postoperative pain correlates with pre- and postoperative anxiety and depression.
2. The relationship between postoperative pain and anxiety is more pronounced in female patients.
3. Postoperative pain is directly dependent on genetic polymorphisms (SNP OPRM1, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1).
4. In patients with genetic polymorphisms SNP OPRM1, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1, in open surgery, the risk of complications associated with analgesia compared to the other two types of surgical methods (laparoscopic and robotic) is about 44 times higher .
5. With the highest risk (52 times) for the development of postoperative pain on the VAS scale over 5 patients have undergone open surgery compared to laparoscopic and robotic operations.

6. The number of analgesia in the postoperative period correlates with the strength of the pain experienced in the perioperative period.
7. The strongest postoperative pain is registered in open (conventional operations), followed by laparoscopic and robotized operations.
8. The application of the so-called personalized medicine, ie. clinical approach in the treatment of patients according to their individual needs and characteristics (genetic, psychological, socio-anthropological and so on) and the departure from the cliché "gold standard" is the most correct and the specific patient-oriented.

At the end of the dissertation thesis Prof. Tsvetanova introduces the concept of "personalized medicine" in relation to the treatment of postoperative pain in patients with genetic polymorphism associated with the perception of pain. In laparoscopic and robotized operations, in patients with genetic polymorphisms associated with pain such as SNP OPRM1, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1, very good results are achieved, avoiding the complications of opiate analgesics. According to the dissertation, the individual approach and the careful preoperative assessment of the psychological status of the patients - subject of minimally invasive operative procedures - are essential in the effective provision and conducting of the process of postoperative anesthesia. All this puts at the center of the medical-diagnostic approach, the individuality of the patient and the efforts to find the specific medicine for the specific patient, according to the individual therapeutic plan and needs.

9. Analysis of Section "Contributions"

The contributions presented originate directly from the conclusions drawn. They are:

1. The influence of the level of preoperative anxiety (Taylor's test) and pre- and postoperative depression (Beck's inventory for depression and PHQ-9 test for depression) on the intensity of postoperative pain is being studied for pain) in robotized, laparoscopic and conventional operations is investigated for the first time in Bulgaria.
2. An assessment of the frequency of the genetic polymorphism SNP OPRM1 118 A> G (according to the alleles AA, AG, GG), of the genetic polymorphism COMT 1947 G> A (according to the alleles AA, AG, GG) is made, as well as and the MDR1 (C3435T) ABCB1 polymorphism (according to the CC allele, CT TT), and their effect on postoperative pain intensity (VAS-pain scale) is made for the first time in the country.

3. The country the interrelation SNP 118 A> G of the gene OPRM1 (according to alleles AA, AG, GG), the genetic polymorphism COMT 1947 G> A (according to alleles AA, AG, GG) and the polymorphism MDR1 (C3435T) is studied ABCB1 (according to allele CC, CT TT) and the preoperative psychological state of the patients (Taylor's test for anxiety, Beck's inventory for depression and PHQ-9 test for depression) is investigated for the first time in the country.

4. An assessment of the connection between the preoperative and postoperative psychological state of the patients (Taylor, Beck and PHQ-9 test for depression) with the genetic polymorphism SNP 118 A> G of the gene OPRM1 (according to alleles AA, AG, GG), genetic polymorphism COMT 1947 G> A (according to alleles AA, AG, GG) and polymorphism MDR1 (C3435T) ABCB1 (according to allele CC, CT TT), VAS-scale for pain and the number of applied analgesia for 24 hours on the frequency and the type of complications resulting from the applied analgesia (nausea, vomiting, respiratory depression and cardiovascular complications) is made for the first time in Bulgaria.

5. The connection between the diagnosis, the used surgical method (open surgery, laparoscopic surgery and robotic surgery), the type of surgery (abdominal, thoracic and pelvic) and the various socio-anthropological factors (age, sex, BMI, family) situation, education, place of residence, presence of children, education, duration of surgery and anesthesia) on the strength of the pain experienced in the postoperative period (VAS-pain scale) in patients with genetic polymorphisms COMT 1947 G> A, SNP OPRM 118 A > G and MDR1 (C3435T) ABCB1 is sought for the first time in the country.

6. The dependence between the three genetic polymorphisms (SNP OPRM1, COMT 1947 G> A, MDR1 ABCB1), the strength of the pain (VAS-pain scale) and the number of anesthetics for 24 hours is studied and analyzed, as well as the presence of previous operations experienced by patients with the onset of catastrophic (Rumination, Magnification and Helplessness) by gender and surgical method (open surgery, laparoscopic surgery and robotized surgery) is investigated and analyzed for the first time in Bulgaria.

7. An existing link between blood type affiliation, the three genetic polymorphisms and the strength of postoperative pain, depression and anxiety was sought for the first time in the country.

8. The relationship between the presence of pain (VAS-scale) and the type of medical institution in which patients are treated (public and private) was studied.

9. The various psychological tests for anxiety and depression in the perioperative period (Taylor's test, Beck's "Inventory" and PHQ-9 test for depression) and the possibility of being interchangeable in clinical practice were evaluated.
10. Several prognostic groups and a number of relationships have been found.

The circumstance that a large part of the contributions were realized for the first time in Bulgaria is extremely impressive, which gives the dissertation thesis uniqueness and serious practical orientation.

A significant part of the dissertation thesis is occupied by the 8 appendices, which present in detail the questionnaires, informed consents and psychological tests used in the conduct of the study and the overall development.

10. Scientific production:

The attached list of scientific papers related to the dissertation thesis of Prof. Dr. Kamelia Todorova Tsvetanova, MD, includes 6 articles, of which 4 in SCOPUS and Web of Science and 2 in Google Scholar.

List of the scientific publications related to the dissertation thesis:

1. **Tsvetanova K.**, Nankov VI. "Association of the Single Nucleotide Polymorphism of the C3435TbABCB1/MDR1 Gene with the Opioid Sensitivity to Morphine in the Treatment of Postoperative Pain". *Mr. Anesthesiology and Intensive Care*. No. 1/2021. Pages 4-9. **ISSN: 1310-4284. SCOPUS, SJR 0.1.**
2. **Tsvetanova K.**, Influence of Various Social, Demographic, Gender and Age Factors on Postoperative Depression in Patients with Cancer. *Nursing Magazine*, Vol. 2 / 2021. Pages 20-27. **ISSN: 1310-7496. Web of Science.**
3. **Tsvetanova K.**, Modern Aspects Related to Postoperative Pain, Its Treatment and its prognosis. *Nursing Magazine*, issue 2/2021. Pages 45-51. **ISSN: 1310-7496. Web of Science.**
4. **Tsvetanova K.**, Influence of Preoperative Depression, Social Environment, Age and Type of Operative Method on the Strength of Postoperative Pain in Patients Diagnosed with Cervical Cancer. *Journal "Anesthesiology and Intensive Treatment"*, issue 2/2021, Pages 12-16. **ISSN: 1310-4284. SCOPUS, SJR 0.1**
5. **Tsvetanova K.** Pharmacofenetics Aspects of Anesthesia and Postoperative

Anestheztion. International Journal of Science and Research (IJSR), Vol. 10, Issue 2, February 2021. P. 888-891. ISSN: 2319-7064. Google Scholar.

6. Tsvetanova K., The Patient Target of Personalized Medicine. International Journal of Science and Research (IJSR), Vol. 10, Issue 1, January 2021. P. 1551-1553. ISSN: 2319-7064. Google Scholar

SCIENTOMETRIC INDICATORS FOR “DR.M.SC.”

SPHERE 7. HEALTH CARE AND SPORTS

PROFESSIONAL DIRECTION 7.1. MEDICINE

Group of indicators	Content	Doctor of Sciences	Points of the candidate	IF- Medical University – city of Pleven	IF of the candidate
A	Indicator 1	50	50	Over 2	6, 734
B	Indicator 2	100	100		
D	Amount from the indicators 5 to 9	100	555		
E	Amount from the indicators 10 to 12	100	205		

SCIENTOMETRIC INDICATORS - 350 points

TOTAL NUMBER OF POINTS OF THE CANDIDATE: 910 points

III. Inference:

The dissertation thesis has extremely useful practical value, as it offers the scientific community the creation of a personalized scheme for postoperative analgesia and treatment based on analysis of the genetic profile of the patient, with the possibility to

improve treatment outcomes, response to acute and chronic pain and postoperative outcome generally.

The dissertation contains scientific, scientific-applied and applied results, which represent an original contribution to science and far exceed the requirements of the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria (DASRBA), the Regulations for Application of the LDASRBA - Pleven. The presented materials fully comply with the requirements of the Medical University - Pleven.

Based on the above, I convincingly give my **POSITIVE** assessment of the dissertation of **Prof. Dr. Kamelia Todorova Tsvetanova, MD**, and I propose to the scientific jury to award **Prof. Tsvetanova** the scientific degree "**Doctor of Medical Sciences**" in the field of higher education 7. Health and sports, professional field 7.1. "Medicine", in the scientific specialty "Anesthesiology and Intensive Treatment".

07. 12. 2021

Sofia

Respectfully yours:.....



Assoc. Prof. Dr. L. Bakalivanov, MD