

Научен секретар

МУ - Плевен

Вх. № НС-244/08.12.2021г.

ДО  
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ  
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № 2974  
НА РЕКТОРА НА МУ- ГР. ПЛЕВЕН

**СТАНОВИЩЕ**

От Доц. д-р Владислав Росенов Дунев, д.м.

ВРИД ръководител катедра „Урология“, УМБАЛ „Св. Марина“ - гр. Плевен

на

Дисертационен труд на **Проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова, д.м.**

Катедра по „Анестезиология и интензивно лечение“ към МУ- гр. Плевен

на тема:

**„Влияние на генетичните, психологичните и социо-антропологични фактори върху силата на следоперативната болка при средни и големи по обем операции“**

за присъждане на научна степен „Доктор на науките“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. „Медицина“, Научна специалност „Анестезиология и интензивно лечение“

Причините за постоперативните болки могат да бъдат най-различни: свързани с интервенцията, с анестезията, във връзка с постоперативни инциденти или свързани с пациента. Не е съвместимо с основното разбиране на етичния кодекс болките да се оставят нелекувани. На физиологично ниво поради повишения разход на кислород, повишените стресови реакции, влошеното дишане, завишената склонност към тромбози и нарушената чревна моторика поради закъсняло или възпрепятствано мобилизиране се стига до масирано влошаване, предизвикващо ненужно завишена смъртност, респ. заболяемост. От икономическа гледна точка този пациент се превръща в “скъп” пациент. Общият аналгетичен ефект на прилаганите медикаменти се

влиятелни от редица гени, засягащи различните пътища на лекарствения метаболизъм. Няма достатъчно данни в научната литература, както и разработени алгоритми за приложение на опиоидни аналгетици в постоперативния период при хора с генетичен полиморфизъм SNP, OPRM1 118 A>G, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1.

Всичко казано дотук подчертава, че трудът на проф. Цветанова има определена и актуална цел. Положени са много усилия за решаването на поставените проблеми, което ще подобри протичането на следоперативния период при тези пациенти.

Дисертационният труд е представен на 550 страници и е структуриран съгласно изискванията, както следва: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Материал и методи, Собствени резултати, Дискусия, Изводи, Приноси, Заключение, Библиография и Приложения. Същият е онагледен 45 фигури, 79 таблици и 8 приложения. Книгописът е от 1100 заглавия, от които 64 на кирилица и 1036 на латиница, достатъчни за проучвания проблем. Основна част от публикациите са от последните години.

Представеният от дисертанта литературен обзор демонстрира много добро познаване на съществуващата информация по дискутираната тематика в исторически план и в съвременето. Данните в него са подробни и изчерпателни.

Целта на проучването е ясно формулирана и конкретна.

За реализирането и дисертанта си поставя 11 изпълними задачи, правилно формулирани, теоретически и практически, даващи възможност за задълбочени и целенасочени проучвания. Те отговарят на натрупания му опит в тази насока и обобщават въпросите, поставени в литературния обзор.

В глава "Материал и методи" са разгледани 410 пациенти на УМБАЛ „Света Марина“ - гр. Плевен с 13 различни диагнози за периода 2018 г. -2020 година. Броят на пациентите е напълно достатъчен и дава възможност за научна разработка с получени реални резултати. Тук е мястото да се отбележи и факта, че при основна част от пациентите проф. Цветанова е участвала лично и в колектив в диагностично- лечебния процес.

Във всички раздели на глави “Резултати” и “Дискусия” впечатляват обширните и задълбочени обсъждания, сравненията на получените резултати с тези и на други автори и направените заключения.

Основавайки се на тях проф. Цветанова в синтетичен вид прави 41 обобщени извода със значима научна и практическа стойност за протичането на следоперативния период след различни типове хирургично лечение и поведение при пациенти с определени генетични полиморфизми. Налага се извода, че оптимално е прилагането на т. нар. персонализирана медицина, т.е. клиничен подход в лечението на болните според техните индивидуални нужди и характеристика.

Научните приноси на дисертационния труд са 10 на брой. По-съществените от тях са:

За първи път в България и в света е изследвано влиянието на нивото на предоперативната тревожност (тест на Тейлър) и пред- и следоперативната депресия („Инвентар“ на Бек за депресия и PHQ-9 теста за депресия), върху интензивността на болката след операция (VAS- скалата за болка) при роботизирани, лапароскопски и конвенционални операции.

2. За първи път в България е направена 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 България и в света е изследвана взаимосвързката 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 е направена оценка на връзката между предоперативното и следоперативно психологическо 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 България и в света е потърсена връзката между диагнозата, използваният 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 следоперативният период болка (VAS- скала за болка) при пациенти с генетични полиморфизми COMT 1947 G>A, SNP OPRM 118 A>G и MDR1 (C3435T) ABCB1.

6. За първи път в България и света е изследвана и анализирана 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 пола принадлежност и хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана хирургия).

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

В заключение бих искал да подчертая, че представения дисертационен труд на проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова, д.м. е на актуална тема и е едно успешно научно изследване на генетичните, психологичните и социо-антропологични характеристики на пациентите подложени на средни и големи по обем операции за 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. Броят на проучените пациенти е достатъчен, за да се правят научно-обосновани изводи. Използваните съвременни методи, достатъчният клиничен материал и правилната интерпретация на резултатите са сигурна предпоставка за добро владение на материята и сериозни приноси по този проблем.

Представени са 6 публикации по темата на дисертацията: 4 публикации са в научни издания реферирани и индексирани в световноизвестни база данни SCOPUS и Web of Science и 2 в Google Scholar. Проф. Цветанова представя IF 6, 734. Наукометричните показатели на Проф. Цветанова за научна степен „Доктор на науките“ надхвърлят минималните национални показатели.

Всичко това ми дава морално основание да препоръчам на членовете на почитаемото научно жури да гласуват положително и присъдят на проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова, д.м. образователната и научна степен „Доктор на науките“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. „Медицина“, Научна специалност „Анестезиология и интензивно лечение“.

07. 12. 2021 г.

Гр. Плевен

Член на Научно жури:

/Доц. д-р Владислав Дунев, д.м./



TO

**THE CHAIRMAN OF THE SCIENTIFIC JURY**  
**DETERMINED BY ORDER No. 2974**  
**OF THE RECTOR OF THE MEDICAL UNIVERSITY**  
**- CITY OF PLEVEN**

**OPINION**

By Assoc. Prof. Dr. Vladislav Rosenov Dunev, MD

Acting Head of the Urology Department, University Multi-Profile Active  
Treatment Hospital Saint Marina – city of Pleven

of

Dissertation thesis of **Prof. Dr. Kamelia Todorova Tsvetanova, MD**

Anesthesiology and Intensive Treatment Department with the Medical University –  
city of Pleven

On subject-matter:

**“Influence of Genetic, Psychological and Socio-Anthropological  
Factors over the Strength of Experiences Postoperative Pain in  
Average and Large-Scale Operations”**

For award of scientific degree “Doctor of Sciences” in sphere of higher education  
7. Health Care and Sports, professional direction 7.1. “Medicine“, Scientific  
specialty “Anesthesiology and Intensive Treatment“.

The causes of postoperative pain can be various: related to the intervention, anesthesia, in connection with postoperative accidents or related to the patient. It is not compatible with the basic understanding of the code of ethics to leave pain untreated. At the physiological level due to increased oxygen consumption, increased stress reactions, impaired respiration, increased tendency to thrombosis and impaired intestinal motility due to delayed or impeded mobilization leads to

massive deterioration, causing unnecessarily high mortality, respectively morbidity. From an economic point of view, this patient becomes an "expensive" patient. The overall analgesic effect of the drugs used is influenced by a number of genes affecting different pathways of drug metabolism. There are insufficient data in the scientific literature, as well as developed algorithms for the use of opioid analgesics in the postoperative period in people with genetic polymorphism SNP, OPRM1 118 A>G, COMT 1947 G>A and MDR1 ABCB1.

Everything said so far emphasizes that the work of Prof. Tsvetanova has a definite and topical purpose. Much effort was made to address these issues, which will improve the postoperative period in these patients.

The dissertation thesis is presented on 550 pages and is structured according to the requirements as follows: Introduction, Literary Review, Purpose and Tasks, Material and Methods, Own Results, Discussion, Conclusions, Contributions, Conclusion, Bibliography and Appendices. It illustrates 45 figures, 79 tables and 8 appendices. The bibliography consists of 1,100 titles, of which 64 in Cyrillic and 1,036 in Latin, sufficient for the problem under study. Most of the publications are from recent years.

The literature review presented by the dissertation candidate demonstrates a very good knowledge of the existing information on the discussed topics in historical terms and in the present. The data in it are detailed and comprehensive.

The purpose of the study is clearly stated and specific.

For the realization of her dissertation thesis she sets 11 feasible tasks, correctly formulated, theoretical and practical, giving the opportunity for in-depth and purposeful research. They correspond to her accumulated experience in this direction and summarize the questions posed in the literature review.

410 patients of University Multi-Profile Active Treatment Hospital Saint Marina – city of Pleven with 13 different diagnoses for the period 2018-2020 are considered in the chapter "Material and Methods". The number of patients is completely sufficient and allows for scientific development with real results. Here is the place to note the fact that in most of the patients Prof. Tsvetanova participated in person and in a team in the diagnostic healing process.

In all sections of the chapters "Results" and "Discussion" the extensive and in-depth discussions, the comparisons of the obtained results with those of other authors and the conclusions drawn are impressive.

Based on them, Prof. Tsvetanova in a synthetic form makes 41 generalized conclusions with significant scientific and practical value for the postoperative period after different types of surgical treatment and behavior in patients with certain genetic polymorphisms. The conclusion is that the application of the so-called personalized medicine is optimal, i.e., clinical approach in the treatment of patients according to their individual needs and characteristics.

The scientific contributions of the dissertation are 10 in number. The most significant of them are:

For the first time in Bulgaria and in the world 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 pain after surgery was studied. (VAS - pain scale) in robotized, laparoscopic and conventional operations.

2. As in Bulgaria an assessment of the frequency of genetic polymorphism was made SNP OPRM1 118 A>G (according to alleles AA, AG, GG), of the genetic polymorphism COMT 1947 G>A (according to alleles AA, AG, GG), as well as of polymorphism MDR1 (C3435T) ABCB1 (according to allele CC, CT TT), and their influence over the intensity of the postoperative pain (the VAS- pain scale) was made for the first time in Bulgaria.

3. The interrelation SNP 118 A>G of 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) and preoperative psychological state of patients Taylor's test for anxiety, Beck's inventory for depression and PHQ-9 for depression) was studied for the first time in Bulgaria and in the world.

4. Evaluation of the relationship between the preoperative and postoperative psychological state of 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), the 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 number of applied anesthesia for 24 hours on the frequency and type of arising as a result of applied anesthesia complications (nausea, vomiting, respiratory depression and cardiovascular complications) was made for the first time in Bulgaria.

5. The relationship between the diagnosis, the surgical method used (open surgery, laparoscopic surgery and robotic surgery), the type of surgery (abdominal, thoracic and pelvic) and the various socio-anthropological factors (age, sex, BMI, marital status, education, place of residence, presence of births) 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 was sought for the first time in Bulgaria and in the world.

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

7. Existing relationship between blood group type, the three genetic polymorphisms and the strength of postoperative pain, depression and anxiety was sought for the first time in Bulgaria and in the world.

In conclusion, I would like to emphasize that the presented dissertation of Prof. Dr. Kamelia Todorova Tsvetanova, MD is on a topical issue and is a successful scientific study of the genetic, psychological and socio-anthropological characteristics of patients undergoing medium and large-scale operations to create an algorithm of behavior for effective postoperative analgesia through the use of opioid analgesics, based on proven effectiveness of robotic surgery as the only possible alternative to conventional surgery in people with SNP genetic polymorphism, OPRM1 118 A>G, COMT 1947 G>A and MDR1 ABCB1. The number of patients studied is sufficient to draw scientifically sound conclusions. The modern methods used, the sufficient clinical material and the correct

interpretation of the results are a sure prerequisite for good mastery of the subject and serious contributions to this problem.

6 publications on the topic of the dissertation are presented: 4 publications are in scientific journals referenced and indexed in the world-famous database SCOPUS and Web of Science and 2 in Google Scholar. Prof. Tsvetanova presents IF 6, 734. Prof. Tsvetanova's scientometric indicators for the degree of Doctor of Sciences exceeded the minimum national indicators.

All this gives me a moral reason to recommend to the members of the esteemed scientific jury to vote positively and award Prof. Dr. Kamelia Todorova Tsvetanova, MD. educational and scientific degree "Doctor of Science" in the field of higher education 7. Health and sports, professional field 7.1. "Medicine", Scientific specialty Anesthesiology and Intensive Treatment.

All this provides me with moral grounds to recommend to the members of the esteemed scientific jury to vote positively and award Prof. Dr. Kamelia Todorova Tsvetanova, MD educational and scientific degree "Doctor of Sciences" in the field of higher education 7. Health and sports, professional field 7.1. "Medicine", Scientific specialty Anesthesiology and Intensive Treatment.

07. 12. 2021

City of Pleven

Member of the Scientific Jury:

/Assoc. Prof. Dr. Vladislav Dunev, MD/

