

Научен секретар
МУ - Плевен
Вх. № *НС-150/08.12.2011*

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

РЕЦЕНЗИЯ

на

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

с автор

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

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

на тема:

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

РЕЦЕНЗЕНТ:

ПРОФ. Д-Р ХРИСТО СТОЯНОВ БОЗОВ, Д.М.,

Ръководител Катедра по Анестезиология, морска и интензивна медицина, МБАЛ –

Варна, Военномедицинска академия

Специалност и научна степен- Професор по Анестезиология и интензивно лечение, доктор по медицина.

Член на Научно Жури въз основа на **Заповед № 2974 от 30. 11. 2021 г.** на Ректора на МУ Плевен; Изготвя **Рецензия** съобразно решение на **Протокол № 1** на Първо заседание (непресъствено) на НЖ.

Рецензията е изготвена въз основа на представените материали по процедурата, съобразно изискванията заложи в Закона за развитие на академичния състав на Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав (ПРАС) на МУ Плевен за присъждане на научната степен „доктор на науките“. Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на Катедра „Анестезиология и интензивно лечение“ при МУ Плевен на 21. 10. 2021 г

I. Биографични данни и кариерно развитие

Проф. д-р Камелия Цветанова, д.м., е родена на 21. 05. 1977 г. в гр. Плевен. Завършва СОУ „Христо Смирненски“ с профилирано изучаване на Биология, Химия и Физика.

През 2004 г. завършва МУ- гр. 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- гр. Варна на тема: „Многоаспектен сравнителен анализ на някои периперативни показатели при лапароскопски и роботизирани онкогинекологични операции“.

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

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

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

От 2021 г. е Ръководител на Катедра „Анестезиология и интензивно лечение“- гр. Плевен.

II. Оценка на дисертационния труд

1. Общи данни за дисертационния труд

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

1. Съдържание- 3стр.
2. Използвани съкращения- 2 стр.
3. Въведение- 1 стр.
4. Литературен обзор- 83 стр.
5. Цел и задачи, хипотези- 7 стр.
6. Материал (изследван контингент) и методи- 12 стр.
7. Резултати- 198 стр.
8. Дискусия- 88 стр.
9. Изводи- 5 стр.
10. Заключение- 4 стр.
11. Приноси- 3 стр.
12. Публикации във връзка с дисертационния труд- 1 стр.
13. Библиография- 128 стр.
14. Приложения- 25 стр.

Резултатите получени в дисертационния труд и направения анализ са онагледени с 79 таблици и 45 фигури. Библиографията справка съдържа 1100 източника (64 на кирилица и 1036).

2. Оценка на актуалността и значимостта на темата

Проблема със следоперативната болка в световен мащаб намира все по-широк отзвук.

Това е свързано с обстоятелството, че въпреки, че повечето от причините за възникването ѝ и често трудното и неефективно овладяване са добре известни, през последните няколко години все повече изследователи насочват поглед към едни сравнително нови клонове на генетиката каквито са Епигенетиката и Фармакогенетиката, които могат да дадат отговор на някои въпроси, които към момента не получават задоволителен отговор.

От друга страна, редица фактори свързани с трудното овладяване на следоперативната болка като някои социо-антропологични фактори, образование и психологически профил на пациентите, които претърпяват средни и големи по обем и сложност операции се допуска, че също имат отношение към този проблем.

Разбирането на естеството на различните видове болка и причините за незадоволителните резултати свързани с нейното купиране са особено важни, тъй като често това става причина за възникването на редица следоперативни усложнения и неблагоприятия в хода на лечебния процес.

Актуалността на темата е в унисон с последните проучвания осъществени в редица страни по света.

Разработката на Проф. Цветанова цели да докаже влиянието на различните социални, генетични и психологични фактори върху силата на следоперативната болка и причините за трудното ѝ овладяване.

3. Оценка на Въведението и раздел „Литературния обзор“

Въведението е в обем 1 страница. В него е представен проблема с хирургичната травма като една от основните причини за възникналата силна следоперативна болка и мястото на Фармакогенетиката в съвременната анестезиология.

Литературния обзор обхваща 83 страници. В него дисертанта показва много добрата си информираност и познания не само в областта на анестезиологията и интензивното лечение, но и в областите генетика и психология.

Описани са влиянията на различните фактори, които имат отношение към следоперативната болка и причините за постигането на лоши резултати в периоперативния период свързани с неефективното обезболяване.

Отправна точка в литературния обзор са 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 АВО системата, социалните фактори (местожителство, семейно положение, предходни преживяни оперативни намеси, вид оперативен метод и тип хирургия, продължителност на оперативната намеса и анестезия и ВМІ на пациентите подложени на средни и големи по обем и сложност операции и връзката им със силата на следоперативната болка).

Освен всички тези фактори, от литературният обзор става ясно, че са натрупани много данни за ролята на Морфина като един от често прилаганите в следоперативния период обезболяващи медикаменти и честотата на наблюдаваните усложнения от неговото проложение като: гадене, повръщане, дихателна депресия и сърдечно-съдови

усложнения при онези пациенти, които са носители на съответните мутантни алели на генетичните полиморфизми SNP OPRM1, COMT 1947 G>A, MDR1 ABCB1. В края на литературният обзор, Проф. Цветанова прави 14 извода по разглежданите в дисертацията проблеми.

4. Оценка на раздел „Цел и Задачи“

Хипотезите, които извеждат целта и задачите на научната разработка са, че:

1. Различните генетични, психологични и социо-антропологични фактори при пациентите подложени на средни и големи по обем операции оказват влияние върху силата на следоперативната болка.
2. Роботизираната хирургия се явява единствената реална алтернатива при болните с генетичен полиморфизъм SNP, OPRM1 118 A>G, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1.

Целта на дисертационния труд „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 формулирана ясно и точно, а 11 задачи, които дисертанта си поставя, напълно корелират с поставената цел.

5. Оценка на раздел „Материал и методи“

Изследваният контингент пациенти е 410. Осъществено е амбиспективно клиничко-епидемиологично проучване на пациенти с 13 различни диагнози за периода 2018 г. - 2020 година, оперирани в УМБАЛ „Света Марина“- гр. Плевен.

Изследователските методи в дисертационния труд (клинични, генетични, психологични и статистически), са добре подбрани за постигането на поставената от докторанта цел. Наборът от използвани статистически методи е много голям, което е предпоставка за добра статистическа достоверност на изследваните показатели. Използвани са следните статистически пакети: IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

6. Оценка на раздел „Резултати“

Собствените резултати (представени в 198 стр.) са описани много изчерпателно и систематично поднесени.

Представени са в няколко направления. Оценено е влиянието на нивото на предоперативната тревожност и депресия (тест на Тейлър и PHQ-9 теста за депресия) и пред- и следоперативната депресия („Инвентар“ на Бек за депресия), върху интензивността на болката след операция (VAS- скалата за болка).

Успешно е изследвана взаимовръзката между 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 и следоперативно психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност, „Инвентар“ на Бек за депресия).

Доказано е наличието на връзка между трите генетични полиморфизма, 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).

Анализирана е връзката между кръвногруповата принадлежност, трите генетични полиморфизма и силата на следоперативната болка, тревожност и депресия. Получените резултати са оригинални и ценни от научна и практическа гледна точка. Анализът на резултатите е задълбочен и детайлен.

7. Оценка на раздел „Дискусия“

В раздел „Дискусия“ (92 стр.), е извършено аналитично, критично и обективно сравняване и съпоставяне на получените собствени резултати от проведеното изследване и анализ и резултатите на други учени срещани в световната база данни от източници.

Изключително добро впечатление прави задълбоченото обсъждане на задачите:

4 задача: Да се изследва взаимовръзката 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 и следоперативно психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност, „Инвентар“ на Бек за депресия и PHQ-9 тест за депресия).

5. задача: Да се направи оценка на връзката между предоперативното и следоперативно психологично състояние на пациентите (Тест на Тейлър, „Инвентар на 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).

6 задача: Да се анализира 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.

Раздела е добре организиран, отделно за всяка от представените задачи.

Поради спецификата на разглежданата проблематика, дисертанта удачно след всяка задача в дискусията прави кратко обобщение с най-важните резултати, което подчертава основните приноси на докторската дисертация.

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

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

Най-значимите според мен са следните:

1. Връзката между следоперативната болка и тревожността е по-силно изразена при пациентите от женски пол.
2. Следоперативната болка е в пряка зависимост от генетичните полиморфизми (SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1).
3. 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.

4. Пациенти с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (алел GG), с генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A (алел GA) и с генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 (алел CT), се нуждаят от по-често обезболяване.

5. Най-слаба следоперативна болка има при семейните пациенти.

6. При кръвна група „B“ и „AB“ и генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (алел AA) е налице най-ниска степен на тревожност.

7. Използването на различните психологични тестове за пред- и следоперативна депресия и тревожност могат да изяснят психологическият профил на пациента, като с голяма вероятност да предскажат вероятността от наличието на генетични полиморфизми свързани с болката, а това да помогне за изготвянето на оптимален план за оперативно лечение и следоперативно обезболяване.

8. Различните психологически тестове припокриват своите резултати, което позволява да бъдат взаимозаменяеми и да се използват по-кратките, но достатъчно информативни варианти, според предпочитанията на отделния анестезиолог.

9. Роботизираните оперативни намеси с роботизираната система Da Vinci със своята минимална инвазивност дават реална възможност при пациенти с генетични полиморфизми SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1 да се постигне отличен следоперативен резултат свързан с по-слаба болка в ранният следоперативен период.

10. 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 дисертацията, проф. Цветанова прави заключение за важноста от ефективното обезпечаване на болката след големи и сложни операции и възможността чрез предварителното оценяване на психологическото състояние на пациентите и прилагането на минимално-инвазивни оперативни техники. При лапароскопските и роботизирани операции, най-вече при пациенти с генетични полиморфизми, свързани с болката като SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1 се постигат отлични

резултати без това да крие риск от усложнения от прилагането на опиоидни аналгетици при тях.

Дисертантът насочва вниманието към т. нар. „Персонализирана медицина“. Тя поставя пациента в центъра на лечението като индивидуалност, различаваща го от другите пациенти. Стремежът е да се намери подходящ лекарствен медикамент за конкретния болен, а в някои случаи дори да се разработи схема на лечение на пациента в съответствие с неговите индивидуални нужди.

9. Оценка на раздел „Приноси“

Представените приноси произхождат пряко от направените изводи. Те са:

1. 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 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 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 OPRM1 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 полово 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 кръвногруповата 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 теста за депресия) и възможността да бъдат взаимозаменяеми в клиничната практика.

10. Открити са няколко прогностични групи и редица взаимовръзки.

В края на дисертацията, проф. Цветанова прави заключение за важноста от ефективното обезпечаване на болката след големи и сложни операции и възможността чрез предварителното оценяване на психологическото състояние на пациентите и прилагането на минимално-инвазивни оперативни техники. При лапароскопските и роботизирани операции, най-вече при пациенти с генетични полиморфизми, свързани с болката като SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1 се постигнат отлични резултати без това да крие риск от усложнения от прилагането на опиоидни аналгетици при тях.

Приложенията в края на дисертацията, които Проф. Цветанова представя са 8. Те включват анкетна карта, информирани съгласия и използваните психологически тестове.

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.

1. **Цветанова К.**, Нанков Вл. „Асоцииране на еднонуклеотидния полиморфизъм C3435T в ABCB1/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.** Pharmacogenetic 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.**

От приложената Академична справка от Медицинска библиотека, МУ-Плевен е видно, че Проф. Цветанова надхвърля многократно научно-метричните показатели според ЗРАСРБ за научна степен „доктор на науките“, област 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина.

МНИ ЗА „Д.М.Н“

ОБЛАСТ 7. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ

ПРОФЕСИОНАЛНА НАПРАВЛЕНИЕ 7.1. МЕДИЦИНА

Група от показатели	Съдържание	Доктор на науките	Точки на кандидата	IF- МУ- гр. Плевен	IF 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:

Като продължение на предходният си дисертационен труд, в който Проф. Цветанова прави многоаспектен сравнителен анализ на някои периоперативни промени в хода на роботизираните и лапароскопски операции, в този

дисертационен труд тя доразвива и допълва научното познание касаещо следоперативната болка при пациенти подложени на отворени (конвенционални), роботизирани и лапароскопски операции и свързаната с тях болка в следоперативния период. Тя надгражда с нови изследвания касаещи различните генетични полиморфизми свързани с болката, психологичното състояние на пациентите и множество социо-антропологични фактори, които създават предпоставка за неефективното обезболяване на болните, на които са извършени средни и големи по обем операции.

Важно достойнство на работата е докладването на оригинални резултати получени чрез използване на различни клинични, психологични и генетични методи.

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и надхвърлят изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ- гр. Плевен. Представените материали напълно съответстват на изискванията на МУ- гр. Плевен.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди научна степен „**Доктор на науките**“ на Проф. д-р Камелия Годорова Цветанова, д.м. в професионално направление „Медицина“, научна специалност „Анестезиология и интензивно лечение“.

08. 12. 2021 г.

Гр. Плевен



Проф. д-р Христо Бозов, д.м.

TO

THE CHAIRMAN OF THE SCIENTIFIC JURY
DETERMINED BY ORDER No 2974
OF THE RECTOR OF THE MEDICAL UNIVERSITY –
CITY OF PLEVEN

REVIEW

of

dissertation work for award of the scientific degree „**Doctor of Science**“, in sphere of higher education 7. Health care and sports, professional direction „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:

PROF. DR. HRISTO STOYANOV BOZOV, MD,

Head of the Anesthesiology, Maritime and Intensive Medicine Department,
Multi-Profile Active Treatment Hospital – Varna, Military Medical Academy

Specialty and scientific degree – Professor of Anesthesiology and Intensive Treatment,
Doctor of Medicine.

Member of a Scientific Jury on the grounds of **Order No 2974 / 30. 11. 2021** of the Rector of the Medical University Pleven; Developed **Review** according to a Decision of **Protocol No. 1** at the first session (in absentia) of the Scientific Jury.

The Review was developed on the grounds of the materials presented under the procedure, in compliance with the requirements input in the Law on development of the academic staff of the Republic of Bulgaria, the Regulations for application of the Law on development of the academic staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations for development of the academic staff (RDAS) of the Medical University Pleven for award of the scientific degree “Doctor of Science”. The dissertation work was discussed and referred for defense to the Anesthesiology and Intensive Treatment Department with the Medical University Pleven on 21.10.2021.

I. Biographic data and career development

Prof. Dr. Kamelia Tsvetanova, MD, was born on 21.05.1977 in the city of Pleven. She graduated from Secondary School of General Education Hristo Smirnenski with profiled study of Biology, Chemistry and Physics.

In 2004 she graduated from the Medical University – city of Pleven, and in 2010 she acquired specialty in Anesthesiology and Intensive Treatment. In 2015 she obtained an educational and scientific degree "Doctor" after successful defense of her dissertation work at the Medical University - Varna on the topic: "Multifaceted comparative analysis of some perioperative indicators in laparoscopic and robotized oncogynecological operations."

In 2017 she was honored as an "Associate Professor" at the Medical University – city of Pleven, and in 2020 as a "Professor" at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical University - Pleven.

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

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

Since 2021 she has been the Head of the Anesthesiology and Intensive Treatment Department – the city of Pleven.

II. Evaluation of the dissertation work

1. General data about the dissertation work

The dissertation work is presented in 550 standard pages divided into the following parts:

1. Table of Contents - 3 pages.
2. Abbreviations used - 2 pages.
3. Introduction - 1 page.
4. Literature review - 83 pages.
5. Goal and tasks, hypotheses - 7 pages.
6. Material (investigated contingent) and methods - 12 pages.
7. Results - 198 pages.
8. Discussion - 88 pages.
9. Conclusions - 5 pages.
10. Inference - 4 pages.
11. Contributions - 3 pages.
12. Publications in connection with the dissertation work - 1 page.
13. Bibliography - 128 pages.
14. Appendices - 25 pages

The results obtained in the dissertation work and the analysis made are illustrated with 79 tables and 45 figures. The bibliography reference contains 1100 sources (64 in the Cyrillic alphabet and 1036).

2. Assessment of the relevance and the significance of the topic

The problem of the postoperative pain worldwide is gaining ground more and more.

This is related to the circumstance that although most of the causes of its occurrence and often difficult and ineffective control are well known, in the last few years more and more researchers have been looking at relatively new branches of genetics such as epigenetics and pharmacogenetics answer some questions which are not currently satisfactorily answered.

On the other hand, a number of factors related to the difficult management of the postoperative pain, such as some socio-anthropological factors, education and psychological profile of patients undergoing medium and large volume and complexity of operations, are assumed to be relevant to this problem.

Understanding the nature of the different types of pain and the reasons for the unsatisfactory results associated with its relief are especially important, as this often causes a number of postoperative complications and ailments in the course of the treatment process.

The topicality of the subject matter is in line with the latest research conducted in a number of countries around the world.

Prof. Tsvetanova's work aims to prove the influence of various social, genetic and psychological factors on the strength of postoperative pain and the reasons for its difficult control.

3. Evaluation of the Introduction and Section „Literary Review“

The introduction is 1 page long. It presents the problem of surgical trauma as one of the main causes of the severe postoperative pain and the place of pharmacogenetics in modern anesthesiology.

The literature review covers 83 pages. In it, the PhD candidate shows her very good awareness and knowledge not only in the field of anesthesiology and intensive care, but also in the fields of genetics and psychology.

The influences of the various factors related to the postoperative pain and the reasons for the achievement of poor results in the perioperative period related to the ineffective analgesia are described.

The starting point in the literature review are 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, social factors (residence, marital status, previous experiences). surgical interventions, type of surgical method and type of surgery, duration of surgical intervention and anesthesia and BMI of patients undergoing medium and large in volume and complexity operations and their relationship with the strength of the postoperative pain).

Further to all these factors, the literature review shows that a lot of data has been accumulated on the role of Morphine as one of the most commonly used analgesic drugs in the postoperative period and the frequency of complications such as nausea, vomiting, respiratory depression and cardiovascular depression complications in those patients who are carriers of the corresponding mutant alleles of the genetic polymorphisms SNP OPRM1, COMT 1947 G> A, MDR1 ABCB1. At the end of the literature review, Prof. Tsvetanova draws 14 conclusions on the issues discussed in the dissertation.

4. Evaluation of Section “Goal and Tasks”

The hypotheses which derive the purpose and tasks of scientific development are that:

1. The various genetic, psychological and socio-anthropological factors in patients undergoing medium and large-scale operations affect the intensity of the postoperative pain.
2. Robotized surgery is the only real alternative in patients with genetic polymorphism SNP, OPRM1 118 A> G, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1.

The goal of the dissertation "Based on the analysis of the genetic, psychological and socio-anthropological characteristics of patients undergoing medium and large-scale operations (robotized, 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 robotized surgery, as the only possible alternative to conventional surgery in people with genetic polymorphism SNP, OPRM1 118 A> G, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1 ", clearly and precisely, and the 11 tasks that the dissertation sets for itself are completely correlated with the goal set.

5. Evaluation of Section “Material and Methods”

The studied contingent of patients is 410. An ambitious clinical and epidemiological study of patients with 13 different diagnoses for the period 2018-2020, operated at the University Multi-Profile Active Treatment Hospital Saint Marina – city of Pleven.

The research methods in the dissertation work (clinical, genetic, psychological and statistical) are well selected to achieve the goal set by the doctoral student.

The set of used statistical methods is very large, which is a prerequisite for good statistical reliability of the studied indicators. The following statistical packages were used: IBM SPSS Statistics 25.0. and MedCalc Version 19.6.3. For a significance level at which the null hypothesis is rejected, $p < 0.05$ was assumed.

6. Evaluation of Section “Results”

The own results (presented in 198 pages) are described very comprehensively and systematically presented.

They are presented in several directions. The influence of the level of preoperative anxiety and depression (Taylor’s anxiety test and PHQ-9 test for depression) and pre- and postoperative depression (Beck’s inventory for depression) on the intensity of pain after surgery was assessed.

The relationship between the SNP 118 A> G of the OPRM1 gene (according to the AA, AG, GG alleles), the COMT 1947 G> A genetic polymorphism (according to the AA, AG, GG alleles) and the MDR1 (C3435T) ABCB1 polymorphism (according to the CC allele) was successfully studied. , CT TT) and the preoperative and postoperative psychological state of patients (Taylor’s anxiety test, Beck’s inventory for depression).

The availability of a connection between the three genetic polymorphisms, the strength of the pain (VAS-pain scale) and the number of analgesics in 24 hours, as well as the availability of previous surgeries experienced by patients with the occurrence of catastrophic (Rumination, Magnification and Helplessness) sexually, affiliation and surgical method (open surgery, laparoscopic surgery and robotized surgery).

The relationship between the blood type affiliation, the three genetic polymorphisms and the strength of postoperative pain, anxiety and depression was analyzed. The results obtained are original and valuable from a scientific and practical point of view. The analysis of the results is thorough and detailed.

7. Evaluation of Section “Discussion”

An analytical, critical and objective comparison and comparison of the obtained own results from the conducted research and analysis and the results of other scientists found in the world database of sources was performed in the section "Discussion" (92 pages).

The in-depth discussion of the tasks makes an extremely good impression.

Task 4: To study the SNP 118 A> G relationship of the OPRM1 gene (according to the AA, AG, GG alleles), the COMT 1947 G> A genetic polymorphism (according to the AA, AG, GG alleles) and the MDR1 (C3435T) ABCB1 polymorphism (according to allele CC, CT TT) and the preoperative and postoperative psychological state of patients (Taylor’s anxiety test, Beck’s inventory for depression, and the PHQ-9 test for depression).

Task 5: To evaluate the relationship between the preoperative and postoperative psychological state of patients (Taylor's anxiety test, Beck's inventory and PHQ-9 test for depression) with the genetic polymorphism SNP 118 A> G of the OPRM1 gene (according to AA alleles), AG, GG), the genetic polymorphism COMT 1947 G> A (according to the alleles AA, AG, GG) and the polymorphism MDR1 (C3435T) ABCB1 (according to the allele CC, CT TT), the VAS-pain scale and the number of applied analgesia for 24 hours on the frequency and type of complications resulting from the applied analgesia (nausea, vomiting, respiratory depression and cardiovascular complications).

Task 6: To analyze the connection between the diagnosis, the surgical method used (open surgery, laparoscopic surgery and robotized surgery), the type of surgery (abdominal, thoracic and pelvic) and the various socio-anthropological factors (age, gender, BMI, marital status, 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 OPRM1 118 A> G and MDR1 (C3435T) ABCB1.

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

Due to the specifics of the considered issues, the dissertation aptly after each task in the discussion makes a short summary with the most important results, which emphasizes the main contributions of the doctoral dissertation.

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

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

The most significant in my opinion are the following:

1. The relationship between the postoperative pain and the anxiety is more pronounced in female patients.
2. Postoperative pain is directly dependent on genetic polymorphisms (SNP OPRM1, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1).
3. 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 robotized) is about 44 times higher.

4. Patients with SNP OPRM1 genetic polymorphism (GG allele), COMT 1947 G> A genetic polymorphism (GA allele) and MDR1 ABCB1 genetic polymorphism (CT allele) need more frequent analgesia.
5. The weakest postoperative pain is in family patients.
6. Blood groups B and AB and SNP OPRM1 genetic polymorphism (AA allele) have the lowest level of anxiety.
7. The use of various psychological tests for pre- and postoperative depression and anxiety can clarify the psychological profile of the patient, most likely to predict the likelihood of genetic polymorphisms associated with pain, and this will help to develop an optimal plan for surgical treatment and postoperative analgesia.
8. The different psychological tests overlap their results, which allows them to be interchangeable and to use shorter but sufficiently informative options, according to the preferences of the individual anesthesiologist.
9. Robotized surgical interventions with the robotized system Da Vinci with its minimal invasiveness give a real opportunity in patients with genetic polymorphisms SNP OPRM1, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1 to achieve excellent postoperative results associated with less pain in the early postoperative period.
10. 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, etc.) and the departure from the cliché "gold standard" is the most correct and patient-oriented.

At the end of the dissertation, Prof. Tsvetanova draws a conclusion on the importance of effective provision of pain after large and complex operations and the possibility through preliminary assessment of the psychological state of patients and the application of minimally invasive surgical techniques. Laparoscopic and robotized surgeries, especially in patients with pain-related genetic polymorphisms such as SNP OPRM1, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1, achieved excellent results without the risk of complications from opioid analgesics.

The PhD candidate focuses on the so-called "Personalized Medicine". She places the patient at the center of treatment as an individual that sets him apart from other patients. The aim is to find a suitable drug for the particular patient, and in some cases even to develop a treatment regimen for the patient according to his or her individual needs.

9. Evaluation of Section “Contributions”

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

1. For the first time in Bulgaria and in the world the influence of the level of preoperative anxiety (Taylor’s anxiety test) and pre- and postoperative depression (Beck’s inventory for depression and PHQ-9 test for depression) on the intensity of pain has been studied after surgery (VAS-pain scale) in robotized, laparoscopic and conventional operations.
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), 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) was made for the first time in Bulgaria.
3. 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 was studied (C3435T) ABCB1 (according to allele CC, CT TT) and preoperative psychological condition of patients (Taylor’s anxiety test, Beck’s inventory for depression and PHQ-9 test for depression) for the first time in Bulgaria and in the world.
4. An evaluation 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) was studied for the first time in Bulgaria and in the world.
5. The connection between the diagnosis, the used surgical method (open surgery, laparoscopic surgery and robotized surgery), the type of surgery (abdominal, thoracic and pelvic) and the various socio-anthropological factors is sought. BMI, marital status, education, 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 OPRM1 118 A> G and MDR1 (C3435T) ABCB1 was sought for the first time in Bulgaria and in the world.

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 analgesics for 24 hours has been studied and analyzed, as well as the presence of previous surgeries experienced by patients with the occurrence of catastrophic (Rumination, Magnification and Helplessness) by gender and surgical method (open surgery, laparoscopic surgery and robotized surgery) was investigated and analyzed for the first time in Bulgaria and in the world.

7. An existing connection between the blood group affiliation, the three genetic polymorphisms and the strength of the postoperative pain, depression and anxiety was sought for the first time in Bulgaria and in the world.

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 anxiety 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 were found.

At the end of the dissertation, Prof. Tsvetanova draws a conclusion on the importance of the effective provision of pain after large and complex operations and the possibility through preliminary assessment of the psychological state of patients and the application of minimally invasive surgical techniques. Laparoscopic and robotized surgeries, especially in patients with pain-related genetic polymorphisms such as SNP OPRM1, COMT 1947 G> A and MDR1 ABCB1, have achieved excellent results without the risk of complications from opioid analgesics.

The appendices at the end of the dissertation that Prof. Cvetanova presents are 8. They include a questionnaire, informed consents and the used psychological tests.

10. Scientific production:

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

1. **Tsvetanova, K.**, Nankov, Vl. „Association of the single nucleotide polymorphism C3435TbABCB1/MDR1 gene with opioid sensitivity to Morphine in the treatment of postoperative pain”. Journal “Anesthesiology and Intensive Treatment”, issue 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 Journal, issue 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 Journal, 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 female 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.** Pharmacogenetic Aspects of Anesthesia and Postoperative Anestheization. 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.**

It is evident from the attached Academic Record from the Medical Library, Medical University - Pleven that Prof. Tsvetanova exceeds many times the scientific-metric indicators according to the Law for Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria for the scientific degree "Doctor of Science", sphere 7. Health and sports, professional field 7.1. Medicine.

SCIENTIFIC METRIC INDICATORS FOR „DR.M.SC.“

SPHERE 7. HEALTH CARE AND SPORTS

PROFESSIONAL FIELD 7.1. MEDICINE

Group of indicators	Content	Doctor of Science	Items 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	Sum of the indicators 5 to 9	100	555		
E	Sum of the indicators 10 to 12	100	205		

SCIENTIFIC METRIC INDICATORS - 350 points

TOTAL NUMBER OF POINTS OF THE CANDIDATE: 910 points

III. Conclusion:

As a continuation of her previous dissertation, in which Prof. Tsvetanova makes a multifaceted comparative analysis of some perioperative changes in the course of robotized and laparoscopic operations, in this dissertation she further develops and supplements the scientific knowledge regarding postoperative pain in patients undergoing open (conventional), robotized and laparoscopic operations and related pain in the postoperative period. She builds on new research on the various genetic polymorphisms associated with pain, the psychological state of patients and many socio-anthropological factors which create a prerequisite for ineffective analgesia in patients who have undergone medium and large operations.

An important merit of the work is the reporting of original results obtained using various clinical, psychological and genetic methods.

The dissertation work contains scientific, scientific-applied and applied results, which represent an original contribution to science and exceed the requirements of the Law for Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria, the Regulations for the Application of of the Law for Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and the relevant Regulations of the Medical University – city of Pleven. The presented materials fully comply with the requirements of the Medical University - Pleven.

Due to the stated hereinabove, I confidently give my **POSITIVE** assessment of the research presented by the above peer-reviewed dissertation, abstract, results and contributions, and I invite the esteemed scientific jury to award the degree of "**Doctor of Science**" to Prof. Dr. Kamelia Todorova Tsvetanova, MD in the professional field "Medicine", scientific specialty "Anesthesiology and Intensive Treatment".

08. 12. 2021

City of Varna



Prof. dr. Hristo Bozov, MD