

До
Председателя на Научно Жури
Определено със заповед № 2974
На Ректора на МУ-гр. Плевен

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. д-р Атанас Георгиев Темелков д.м.н.

Началник Клиника по Анестезиология и интензивно лечение

УМБАЛ „Александровска”

Катедра по Анестезиология и интензивно лечение

Медицински Факултет София, Медицински Университет София

На дисертационният труд на на проф. д-р Камелия Цветанова, д.м. на тема **„Влияние на генетичните, психологичните и социо-антропологични фактори върху силата на изпитваната следоперативна болка при средни и големи по обем операции“** за придобиване на научната степен **„Доктор на медицинските науки“** по специалността **”Анестезиология и реаниматология”** с шифър 03.01.38 – за нуждите на Катедра по Анестезиология и интензивна терапия на МУ – Плевен.

Биографични данни: Проф. д-р Камелия Цветанова, д.м. завършва медицина, а по-късно придобива специалност Анестезиология и реаниматология и защитава дисертация на тема **„Многоаспектен сравнителен анализ на някои периперативни показатели при лапароскопски и роботизирани онкогинекологични операции”** за присъждане на образователна и научна степен **„Доктор“**. Хабилитация за **„Доцент“** през 2017 г.

В своето израстване като специалист, тя осъществява значителен брой курсове и специализации в различни области на науката и медицинската практика у нас и в чужбина.

Дисертационният труд обхваща 550 стандартни страници, литературен обзор на 83 стр. Библиографията е на 128 страници.

Актуалността на темата – „Влияние на генетичните, психологичните и социо-антропологични фактори върху силата на изпитваната следоперативна болка при средни и големи по обем операции“ се определя от непрекъснато нарастващия процент на пациенти, които имат следоперативна болка в интензивните структури. Тежката болка е важен и голям проблем със специфични клинични прояви от страна на дихателната и сърдечно-съдовата система. Все още в литературата няма точни и конкретни показатели, които определят вида на следоперативната болка и нейното лечение. Налице са голям брой проучвания третиращи този проблем, някои от които си противоречат в различни аспекти.

Значимост на дисертацията - произтича от необходимостта за създаване на съвкупност от необходими точни и достатъчни познания за по нататъшно развитие на теорията и практиката на болничната практика при лечение на следоперативната болка в интензивните структури при тези пациенти, както и повишаване квалификацията на заетия в тези структури медицински персонал.

Изхождайки от всички тези проблеми проф. Цветанова, определя проблема следоперативна болка, като един огромен социален, терапевтичен и организационен проблем, решаването на който може да стане само чрез провеждането на задълбочени и обективни научни проучвания, които да бъдат популяризирани и критично анализирани от здравната общественост.

Тя изгражда своя научна хипотеза, която правилно оформя, проучва и доказва в своя дисертационен труд. Тя е изградена на предположението, че

въвеждането на клинично-терапевтични протоколи и алгоритми на поведение при пациентите със следоперативна болка в интензивните структури ще подобри качеството на работата и безопасността на пациентите и ще понижи смъртността при тях.

За доказването на своята научна хипотеза, тя си поставя следните цели:

1. Различните генетични, психологични и социо-антропологични фактори при пациентите подложени на хирургични оперативни намеси, оказват ли влияние върху силата на следоперативната болка.
2. Роботизираната и лапароскопска хирургия явява ли се единствената реална алтернатива при болните с генетичен полиморфизъм SNP, OPRM1 118 A>G, COMT 1947 G>A и MDR1 (C3435T) ABCB1.

МЕТОДИ:

1. Психологически тестове за депресия и тревожност: Преди анестезията, в деня непосредствено преди оперативната намеса, пациентите попълват Информирано съгласие за участие в проучването пременало през Етичната комисия (КЕНИД) на МУ- гр. Плевен, PHQ-9 въпросник за предоперативна депресия, тест на Тейлър за тревожност и тест за катастрофизация на болката.

В деня на превеждането им от Клиниката по „Анестезиология и интензивно лечение“ към съответните отделения попълват „Инвентара“ на Бек за депресия.

2. Анестезиологични методи:

На всички пациенти е извършена обща интубационна, инхалационна анестезия.

За премедикация се прилагат Мидазолам и Фентанил в обичайните за премедикация дози.

Като уводни анестетици се използват Пропофол с деполяризиращ мускулен релаксант Сукцинилхолин.

Поддържането на анестезията се осъществява със Севофлуран, Тракриум и Фентанил.

След екстубирането пациентите са обезболени с Морфин и Аналгин интрамускулно.

Всички пациенти са оперирани в планов порядък. Отчетени са времето за анестезия и хирургична намеса (в минути).

В проучването са включени:

1. Пациенти под 18 г. и над 80 г.
2. Пациенти оценени като анестезиологичен риск над III- степен по ASA.
3. Реанимационни методи:

В КАИЛ на болните са мониториран основните жизнени параметри:

- Неинвазивно артериално кръвно налягане;
- Сърдечна честота;
- ЕКГ;
- SpO₂;
- Диуреза.

Последващите обезболявания се извършва при съобщаване от пациентите за възникнала болка. Тя се оценява според VAS- скалата за болка. Отчитат се показатели като артериално налягане, сърдечна честота и периферна сатурация. Отбелязват се новопоявили се симптоми от страна на дихателната, сърдечно-съдовата системи и стомашно-чревният тракт, които се попълваха в Анкетната карта на пациента.

Взети са по 5 мл. венозна кръв за изследване на генетични полиморфизми, които са изработени в Лабораторията по „Молекулярна биология“ на Медицински Университет гр. Плевен.

Финансирането на генетичните изследвания се извършва по научноизследователските проекти на МУ Плевен:

3. Метод за генотипиране на полиморфизми чрез алел-специфична хибридизация:

Статистически методи:

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Приложени са следните методи:

Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.

Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

Сравняване на относителни дялове.

Точен тест на Фишер и тест χ^2 - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.

Еднофакторен дисперсионен анализ (One way ANOVA) – за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на няколко независими извадки.

T-критерий на Стюдънт - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки.

Непараметричен тест на Крускал-Уолис – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

Корелационен анализ - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между количествени признаци.

Сравнение на корелационни коефициенти – за статистическо сравнение величината на корелационните коефициенти.

ROC curve – за определяне на прагови стойности при количествени променливи.

Бинарен логистичен регресионен анализ – за количествена оценка влиянието на изследваните фактори.

Критерии за валидизация на скрининг тестове.

За оценяване *валидността* на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии:

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

Дисертационният труд на проф. К. Цветанова е структуриран правилно, като всяка глава е правилно оформена. Основните теми са правилно дефинирани чрез оценка на тяхната актуалност, значимост, приложна и познавателна стойност, новост и относимост на проблема.

Съществен принос с практическа стойност, в резултат на дисертацията е анализът и препоръките на автора относно установените резултати за поява и развитие на постоперативната болка.

Водещи в тази насока са:

- С най-висок процент (21,5%) са пациентите с Карцином[†] на ендометриума, следвани от тези с Карцином на шийката на матката – 17,3%;
- Най-малко са онези от тях, които са с диагноза ретроперитонеален тумор, перитонит, илеус, дисплазия на маточната шийка, холелитиаза, стеноза на пилора, язва на стомаха и сарком на матката – по един пациент или 0,2%.
- С най-голям относителен дял (59,3%) са пациентите, на които е извършена отворена хирургия, следвани от тези с лапароскопска – 22%;

- Най-малко са болните, на които е осъществена роботизирана по вид хирургична намеса – 18,8%.
- С най-висок процент са пациентите с извършена коремна хирургия (64,9), следвани от тези с малкотазова – 30,2%;
- Най-малко са лицата, на които е реализирана гръдна хирургия – 20 пациенти или 4,9%.
- Установено е, че с по-висок процент (68,5%) са пациентите с извършени предходни операции назад във времето, следвани от тези без предшестващи хирургични намеси – 31,5%
- Най-много (132 или 32,2%) са пациентите, на които е направено едно обезболяване в следоперативния период, следвани от тези с по три обезболявания – 128 или 31,2%;
- Най-малко са тези от тях, които не са получили нито едно обезболяване в рамките на първите 24 часа – 28 пациента или 6,8%.
- При 78,3% от участниците в проучването са налице на съпътстващи заболявания, а 21,7% - без такива.
- С най-висок процент (64,4%) са тези от тях, при които като страничен ефект на обезболяването са получили получените гадене, следвани от тези със сърдечно-съдовите усложнения с 37,1%;
- Най-малко са онези от тях, при които в резултат на приложеното обезболяване с Морфин +Аналгин са развили дихателна депресия – 75 или 18,3%.
- С най-голям относителен дял (38%) са пациентите със средна по интензитет болка, следвани от тези със слаба до липсваща при движение – 37,3%;
- Най-малко са пациентите, при които се появява силна болка – 101 пациенти или 24,6%.

- С най-висок процент (45,9%) са пациентите със средно ниво на тревожност (6-25 точки), следвани от тези с ниско ниво (0-5 точки) – 37,6%. С най-малък процент (16,6%) са тези с високо към много високо ниво тревожност (26-50 точки);
- При мъжете относителният дял на имащите средно ниво на тревожност (55,2%) е сигнификантно по-висок от този на жените (43%), докато при ниското ниво разликата отново е статистически значима, но по-високият процент е при жените (съответно 41,4% и 25%). Статистически достоверна разлика между двата пола по високото ниво на тревожност не се установява.
- Най-много (39,3%) са пациентите без депресия, следвани от тези с умерена към тежка депресия – 20,7%;
- Най-малко са болните, при които се регистрира изключително тежка депресия – 3,9%;
- Статистически достоверна разликата между двата пола в честотното разпределение на „Инвентара“ на Бек за депресия не се установи.
- Най-много (37,1%) са пациентите без депресия, следвани от тези с умерена до тежка – 23,7%;
- Най-малко са болните, при които е налице тежка депресия – 9,8%;
- Статистически значима разликата между двата пола в честотното разпределение на PHQ-9 теста за депресия не бе установена.
- С най-висок процент (48,3%) са хетерозиготите (GA), следвани от GG хомозиготите по нормалния алел с 26,1%;
- Най-малко са онези от тях, които са хомозиготи по мутацията (AA) – 25,6%;
- Сигнификантна разликата между мъжете и жените по честотното разпределение на този вид полиморфизъм не се наблюдава.

- С най-голям относителен дял (64,9%) са пациентите, които са с алел АА, т.е. хомозиготите по нормалния алел, следвани АG хетерозиготи с 30%;
- Най-малко са GG хомозиготи по мутацията – 5,1%;
- Двата пола не се различават статистически достоверно по честотното си разпределение по този полиморфизъм.
- С най-висок процент (51,7%) са хетерозиготите по алел СТ, следвани от СС хомозиготите по нормалния алел с 26,1%;
- Най-малко са тези от тях, които са хомозиготи по мутацията (ТТ) – 22,2%;
- Сигнификантна разликата между мъжете и жените по честотното разпределение на този вид полиморфизъм също не се наблюдава.

Вариационният анализ на количествените признаци продължителност на оперативната намеса, продължителност на анестезията и ВМІ показват, че:

- И трите показателя са с честотно разпределение сигнификантно различно от нормалното
- С най-висок коефициент на вариация (44,4%) е продължителността на оперативната намеса, а с най-малка (25,8%) ВМІ
- Според четиригруповата класификация на ВМІ с най-висок процент от изследваните (51,2%) са пациентите с нормално тегло, следвани от пациентите с наднормено тегло (25,6%), а с най-малък (3,7%) – тези с поднормено тегло
- С най-голям относителен дял (64,9%) при генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 е алелът АА, следван от АG с 30% и на последно място от GG с 5,1%, като при нито един от алелите е установена разлика в честотното им разпределение по отношение на двата пола.

- При генетичния полиморфизъм COMT 1947 с най-голям относителен дял (48,3%) е алелът GA, следван от GG с 26,1% и на последно място от AA с 25,6%. Тук също липсва значима разлика между двата пола в честотното разпределение по алели.
- С най-голям относителен дял (51,7%) при полиморфизма MDR1 е алелът CT, следван от CC с 26,1% и TT с 22,2%. Отново е доказано, че няма статистически достоверна разлика между двата пола в честотното разпределение по алелите.
- При генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 (общо, мъже и жени) по-ниска средна стойност на следоперативната болка по VAS – скалата се оказват пациентите с алел AA спрямо тези с останалите два алела, които не се различават статистически помежду си по своите средни стойности;
- При генетичния полиморфизъм COMT 1947 достоверно по-ниска средна стойност на болката имат пациентите с алел GG спрямо останалите два алела, които обаче не се различават по своите средни стойности. Прави впечатление, че при изследваните мъже средната стойност на пациентите с алел GG е по-ниска от тези на мъжете с алел GA но не и от тази на изследваните лица с алел AA, чиято средна стойност не се различава статистически от тези с останалите два алела. При жените разликата между средните стойности на имащите трите алела е статистически нищожна;
- При MDR1 генетичният полиморфизъм сигнификантно по-висока средна стойност имат пациентите притежаващи алел CC спрямо тези с останалите два алела, които не се различават статистически по своите средни стойности. Мъжете с алел CC имат по-високи стойности спрямо пациентите с алел CT, не и от тези с алел TT, чиито стойности не се различават статистически от тези с останалите два алела. Жените с алел CC имат по-висока средна стойност спрямо

пациентките с алел ТТ, но не и от тези с алел СТ, чиято средна стойност също не се различава статистически от тези с останалите два алела.

- При изследваните лица с алел АА на генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 (общо, мъже и жени) е сигнификантно по-нисък процента на пациентите съобщили за силна болка в ранният следоперативен период, докато при болните с АG алел, значимо по-високият процент е точно на тези от тях, които са изпитали силна болка. При пациентите с алел GG разликата в честотното разпределение на трите степени на болката (слаба до липсваща, средна по интензивност и силна) е статистически нищожна;

Получените резултати са представени на 198 страници. Те напълно покриват поставените задачи и цел.

В своята дискусия проф. Цветанова е направила паралел между получените от проведеното научно-изследователско проучване резултати и резултатите на други изследователи, като е направен анализ на литературата в световната база данни свързана с този въпрос.

Приемам напълно представените 8 приложения на използваната анкетна карта, информиранията съгласия и приложени психологични тестове и описаните 10 приноса на дисертационния труд.

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 каквито са лапароскопските и роботизирани операции най-вече при пациенти с генетични полиморфизми свързани с болката като SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1, да се постигнат отлични резултати без това да крие риск от усложнения свързани с прилагането на опиоидни аналгетици при тях.

Посочени са и публикациите свързани с дисертационния труд в първичните и вторични бази данни, които отговарят на МНИ според Закона за развитие на академичния състав на Република България и Правилника на Медицински Университет- гр. Плевен.

„Влияние на генетичните, психологичните и социо-антропологични фактори върху силата на следоперативната болка при средни и големи по обем операции“ е един много важен проблем, който много малко и рядко е поставян за разглеждане и обсъждане в структурите за интензивно лечение. Представеният дисертационен труд от проф К. Цветанова д.м., представлява завършена научна работа с научни резултати и приноси за този проблем. Като имам предвид голямата теоретична и практическа стойност на представения труд, използването на високотехнологични методики, мога убедено да препоръчам на Почитаемото Научно Жури да присъди на проф. Камелия Цветанова образователната и научна степен „Доктор на медицинските науки“.

София 07. 12. 2021 г.

С уважение /...../

Проф. Ат. Темелков д.м.н.

TO

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

REVIEW

By Prof. Dr. Atanas Georgiev Temelkov, Dr.M.Sc.
Manager of Clinic of Anesthesiology and Intensive Treatment
University Multi-Profile Active Treatment Hospital Aleksandrovska
Anesthesiology and Intensive Treatment Department
Medical Faculty Sofia, Medical University Sofia

of the dissertation work of Prof. Dr. Kamelia Tsvetanova, M.D. 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“** for acquisition of the scientific degree „Doctor of Medical Science“ in the specialty ”Anesthesiology and Resuscitation” with code 03.01.38 – for the needs of the Anesthesiology and Intensive Treatment Department of the Medical University – Pleven.

Biographic data: Prof. Dr. Kamelia Tsvetanova, D. M. graduated in medicine, and later acquired a degree in Anesthesiology and Resuscitation and defended a dissertation on subject-matter **"Multifaceted comparative analysis of some perioperative indicators in laparoscopic and robotic oncogynecological operations"** for the award of educational and scientific degree "Doctor". Habilitation for "Associate Professor" in 2017.

In her growth as a specialist, she has implemented a significant number of courses and specializations in various spheres of science and medical practice at home and abroad.

The dissertation covers 560 standard pages, literature review of 83 pages. The bibliography is 128 pages.

The relevance of the topic - "Influence of genetic, psychological and socio-anthropological factors on the strength of the experienced postoperative pain in medium and large-scale operations" is determined by the ever-increasing percentage of patients with postoperative pain in intensive care units. Severe pain is an important and major problem with specific clinical manifestations of the respiratory and the cardiovascular systems. There are still no precise and specific indicators in the literature which determine the type of postoperative pain and its treatment. There are a large number of studies dealing with this problem, some of which contradict each other in various aspects.

Significance of the dissertation – it stems from the need to create a set of necessary accurate and sufficient knowledge for further development of the theory and practice of hospital practice in the treatment of postoperative pain in intensive care units in these patients as well as enhancement of the qualification of the medical staff engaged in these structures.

Proceeding from all these problems, Prof. Tsvetanova defines the problem of postoperative pain as a huge social, therapeutic and organizational problem, the solution of which can only be done by conducting in-depth and objective scientific research which should be promoted and critically analyzed by the health community.

She builds up her scientific hypothesis, which she correctly shapes, studies and proves in her dissertation thesis. It is built on the assumption that the introduction of clinical therapeutic protocols and behavioral algorithms in patients with postoperative pain in intensive care units will improve the quality of work and the safety of patients and reduce mortality in them.

To prove her scientific hypothesis, it sets the following goals:

1. Do the various genetic, psychological and socio-anthropological factors in patients undergoing surgical interventions affect the intensity of postoperative pain?

2. Is robotized and laparoscopic surgery the only real alternative for patients with genetic polymorphism SNP, OPRM1 118 A>G, COMT 1947 G>A и MDR1 (C3435T) ABCB1?

METHODS:

1. Psychological tests for depression and anxiety:

Prior to anesthesia, the day immediately before surgery, patients complete an Informed Consent to participate in the study passed through the Ethics Commission (Commission of Ethics in Scientific Research Activities) of the Medical University - Pleven, PHQ-9 questionnaire for preoperative depression, Taylor's anxiety test and catastrophic test of the pain.

On the day of their transfer from the Anesthesiology and Intensive Treatment Clinic to the relevant wards, they filled in Beck's Depression Inventory.

On the day of their transfer from the Anesthesiology and Intensive Treatment Clinic to the relevant wards, they filled in Beck's Depression Inventory.

2. Anesthesiologic methods:

All patients underwent general intubation, inhalation anesthesia.

For premedication, Midazolam and Fentanyl are used in the usual premedication doses.

Propofol with depolarizing muscle relaxant Succinylcholine is used as introductory muscle relaxant.

Anesthesia is maintained with Sevoflurane, Tracrium and Fentanyl.

After extubation, patients were anesthetized with Morphine and Analgin intramuscularly.

All the patients were operated on as planned. The time for anesthesia and surgery (in minutes) was reported.

The study included:

1. Patients under 18 and over 80
2. Patients rated as anesthetic risk above degree III ASA.
3. Resuscitation methods:

The basic vital parameters of the patients were monitored in the Anesthetic and Intensive Treatment Clinic:

- Non-invasive arterial blood pressure;
- Heartbeat;
- ECG;
- SpO₂;
- Diuresis.

Subsequent analgesia is performed when patients report pain. It is assessed according to the VAS pain scale. Indicators such as blood pressure, heart rate and peripheral saturation were reported. New symptoms from the respiratory, cardiovascular systems and gastrointestinal tract were noted, which were filled in the Patient Card Questionnaire.

- 5 ml were taken. venous blood for the study of genetic polymorphisms, which were made in the Laboratory of Molecular Biology of the Medical University of Pleven.

The financing of the genetic research is carried out according to the research projects of the Medical University of Pleven.

3. Method for genotyping of polymorphisms by allele-specific hybridization.

Statistical methods:

The data were entered and processed with the IBM SPSS Statistics 25.0 statistical packages and MedCalc Version 19.6.3. For a significance level at which the null hypothesis is rejected, $p < 0.05$ was assumed.

The following methods were applied:

Descriptive analysis - the frequency distribution of the considered signs is presented in a tabular form.

Graphic analysis - to visualize the results obtained.

Comparison of relative shares.

Fisher's exact test and χ^2 test – for verification of hypotheses for the existence of a relationship between category variables.

Nonparametric test of Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk - to check the distribution for normality.

One-factor dispersion analysis (One way ANOVA) – for verification of hypotheses for the difference between the arithmetic means of several independent samples.

Student's T-criterion – for verification of hypotheses for the difference between the arithmetic means of two independent samples.

Non-parametric Kruskal-Wallis test – for verification of hypotheses for differences between several independent samples.

Non-parametric Mann-Whitney test – for verification of hypotheses for the difference between two independent samples.

Correlation analysis – for verification of hypotheses for the availability of dependence between quantitative features.

Comparison of correlation coefficients - for statistical comparison of the magnitude of the correlation coefficients.

ROC curve - to determine threshold values for quantitative variables.

Binary logistic regression analysis - for quantitative assessment of the influence of the studied factors.

Criteria for validation of screening tests.

The following criteria are used to evaluate the ***validity*** of the screening (diagnostic) test:

- Sensitivity;
- Specificity;
- Positive predictive value;
- Negative predictive value;
- Accuracy (% of correct answers).

The dissertation work of Prof. K. Tsvetanova is structured correctly, as each chapter is properly formed. The main topics are appropriately defined by assessing their relevance, significance, applied and cognitive value, novelty and importance of the problem.

A significant contribution of practical value, as a result of the dissertation is the analysis and the recommendations of the author with regard to the established results for the occurrence and the development of postoperative pain.

Leading in this direction are:

- The highest percentage (21.5%) are patients with endometrial cancer, followed by those with cervical cancer - 17.3%;
- The least are those diagnosed with retroperitoneal tumor, peritonitis, ileus, cervical dysplasia, cholelithiasis, pyloric stenosis, gastric ulcer and uterine sarcoma - one patient or 0.2%.
- The largest relative share (59.3%) are patients who underwent open surgical intervention, followed by those with laparoscopic - 22%;
- The fewest are the patients who underwent robotized in kind surgical intervention - 18.8%.
- The highest percentage are patients with abdominal surgical intervention (64.9), followed by those with small pelvic surgery - 30.2%;
- The least are the persons who underwent thoracic surgical intervention - 20 patients or 4.9%.
- It was found that with a higher percentage (68.5%) are patients with previous operations performed back in time, followed by those without previous surgical intervention - 31.5%
- Most (132 or 32.2%) are patients who underwent one anesthesia in the postoperative period, followed by those with three anesthetics - 128 or 31.2%;

- The least are those who did not receive any analgesia within the framework of the first 24 hours - 28 patients or 6.8%.
- In 78.3% of the participants in the study there were concomitant diseases, and 21.7% - without such.
- The highest percentage (64.4%) are those in whom those who received nausea received as a side effect of analgesia, followed by those with cardiovascular complications by 37.1%;
- The least of them are those who as a result of the applied anesthesia with Morphine +Analgin developed respiratory depression - 75 or 18.3%.
- Patients with moderate pain intensity have the largest relative share (38%), followed by those with weak to absent at movement such - 37.3%;
- The least are the patients at which severe pain appears - 101 patients or 24.6%.
- Patients with a medium level of anxiety (6-25 points) have the highest percentage (45.9%), followed by those with a low level (0-5 points) - 37.6%. The lowest percentage (16.6%) are those with high to very high levels of anxiety (26-50 points);
- For males, the relative share of those with a medium level of anxiety (55.2%) is significantly higher than that of females (43%), while for the low level the difference is again statistically significant, but the higher percentage is for women (41.4% and 25%, respectively). There was no statistically significant difference between the two genders in the high level of anxiety.
- Most (39.3%) are patients without depression, followed by those with moderate to severe depression - 20.7%;
- The least patients are those with extremely severe depression - 3.9%;
- No statistically significant difference between the two genders in the frequency distribution of Beck's Depression Inventory was found.

- Most (37.1%) are patients without depression, followed by those with moderate to severe - 23.7%;
- The least patients are those with severe depression - 9.8%;
- A statistically significant difference between the two genders in the frequency distribution of the PHQ-9 depression test was not found.
- Heterozygotes (GA) have the highest percentage (48.3%), followed by GG homozygotes on the normal allele with 26.1%;
- The least are those who are homozygous for the mutation (AA) - 25.6%;
- Significant difference between males and females in the frequency distribution of this type of polymorphism is not observed.
- Heterozygotes by CT allele have the highest percentage (51.7%), followed by SS homozygotes by normal allele by 26.1%;
- The least are those who are homozygous for the mutation (TT) - 22.2%;
- A significant difference between males and females in the frequency distribution of this type of polymorphism is also not observed.

The variation analysis of the quantitative signs duration of the surgical intervention, duration of anesthesia and BMI show that:

- All three indicators have a frequency distribution significantly different from normal
- With the highest coefficient of variation (44.4%) is the duration of the the surgical intervention, and with the lowest (25.8%) BMI
- According to the four-group classification of BMI with the highest percentage of subjects (51.2%) are patients with normal weight, followed by patients with overweight (25.6%), and with the lowest (3.7%) - those underweight.
- With the largest relative share (64.9%) in the SNP OPRM1 genetic polymorphism is the AA allele, followed by AG with 30% and lastly by

GG with 5.1%, with none of the alleles having a difference in their frequency distribution with respect to both genders.

- In the genetic polymorphism COMT 1947 with the largest relative share (48.3%) is the allele GA, followed by GG with 26.1% and lastly by AA with 25.6%. Here, too, there is no significant difference between the two genders in the frequency distribution of alleles.
- With the largest relative share (51.7%) in the MDR1 polymorphism is the CT allele, followed by CC with 26.1% and TT with 22.2%. Again, it was shown that there is no statistically significant difference between the two genders in the frequency distribution of alleles.
- In the genetic polymorphism SNP OPRM1 (total, men and women) lower mean value of postoperative pain according to VAS - the scale is patients with the AA allele compared to those with the other two alleles, which do not differ statistically in their mean values;
- In the genetic polymorphism COMT 1947, patients with the GG allele have a significantly lower mean value of pain as compared to the other two alleles, which, however, do not differ in their mean values. It is noteworthy that in the studied males the mean value of the patients with the GG allele was lower than that of the males with the GA allele but not lower than that of the subjects with the AA allele, whose mean value did not differ statistically from those with the other two alleles. In females, the difference between the mean values of those with the three alleles is statistically negligible;
- In MDR1 genetic patients, patients with the CC allele have a significantly higher mean than those with the other two alleles, who do not differ statistically in their mean values. Males with the CC allele have higher values than patients with the CT allele, not those with the TT allele, whose values do not differ statistically from those with the other two alleles. Females with the CC allele have a higher mean than patients with

the TT allele, but not those with the CT allele, whose mean value also does not differ statistically from those with the other two alleles.

- In subjects with the AA allele of the SNP OPRM1 genetic polymorphism (total, males and females), the percentage of patients who reported severe pain in the early postoperative period was significantly lower, while in patients with the AG allele, the significantly higher percentage was accurate. to those of them who experienced severe pain. In patients with the GG allele, the difference in the frequency distribution of the three degrees of pain (mild to absent, moderate in intensity, and severe) was statistically negligible;

The obtained results are presented on 198 pages. They fully cover the set tasks and goals.

In her discussion, Prof. Tsvetanova drew a parallel between the results obtained from the research and the results of other researchers, and an analysis of the literature in the world database related to this issue was made.

I fully accept the presented 8 applications of the used questionnaire, the informed consents, the attached psychological tests and the described 10 contributions of the dissertation.

At the end of the dissertation, Prof. Tsvetanova draws the conclusion about 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 such as laparoscopic and robotic operations, especially in patients with pain-related genetic polymorphisms such as SNP OPRM1, COMT 1439 G> A and MDR1 ABCB1, to achieve excellent results without the risk of complications associated with the use of opioid analgesics in them.

The publications related to the dissertation work are also indicated in the primary and secondary databases, which correspond to the Scientific Metric

Indicators according to the Law for development of the academic staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations of the Medical University - Pleven.

"Influence of genetic, psychological and socio-anthropological factors on the severity of postoperative pain in medium and large operations" is a very important issue which is very rarely and rarely raised for consideration and discussion in intensive care facilities. The dissertation presented by Prof. K. Tsvetanova, M.D., is a completed scientific work with scientific results and contributions to this problem. Given the great theoretical and practical value of the presented work, the use of high-tech methods, I can confidently recommend to the Honored Scientific Jury to award Prof. Kamelia Tsvetanova the educational and scientific degree "Doctor of Medical Sciences".

Sofia, 07. 12. 2021

Respectfully yours /...../

Prof. At. Temelkov, Dr. M.Sc.