

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Регина С. Комса-Пенкова, д. б. н.

Медицински университет-Плевен, Катедра "Химия и Биохимия",

Сектор "Биохимия"

Относно дисертационния труд на тема: **Анализ на клинично-лабораторните фактори в 9-годишната преживяемост на пациентите с остър коронарен синдром.**

за присъждане на образователна и научна степен "доктор"

Професионално направление: „Медицина“ 7.1

Докторска програма: Кардиология (щифър 03.01.4)

Автор: Д-р Кръстинка Иванова Донева-Башева

Форма на докторантура: самостоятелна подготовка

Научни ръководители:

Проф. д-р Снежана Томова Тишева, дмн, Медицински Университет – Плевен,

Проф. Татяна Иванова Влайкова, дбн, Тракийски Университет, Стара Загора

Със заповед №1047/28.03.2023 г. на Ректора на Медицински Университет – Плевен съм определена за вътрешен член на научното жури за осигуряване процедура за защита на дисертационния труд Д-р Кръстинка Иванова Донева-Башева.

Представените от докторантка документи, включително дисертационния труд и авторефератът са в съответствие с изискванията за придобиване на образователната и научна степен "доктор" на „Закона за развитието на академичния състав в Република България“ и „Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет – Плевен“.

1. Биографични данни

Д-р Кръстинка Иванова Донева-Башева завършва медицина през 2006г. в Медицински факултет при Тракийски университет-Стара Загора с отличен успех. Професионалната кариера Д-р Донева-Башева започва специализация след спечелен конкурс по Кардиология през 2008 год. През 2009г. Д-р Донева-Башева спечелва и

конкурс за редовна докторантура по Кардиология и е зачислена като редовен докторант към катедра „Вътрешни болести и клинична лаборатория” на Медицински университет при Тракийски университет-Стара Загора. През 2012год. успешно полага изпит за специалност по Кардиология както и придобива квалификация по инвазивна кардиология.

През 2019 г. е зачислена като докторант на свободна подготовка към катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология" към Медицински Университет – Плевен, след като първата докторантура е била прекъсната по независещи от нея причини.

Понастоящем, Д-р Донева-Башева работи в Кардиологично отделение на МБАЛ ”Тракия”-Стара Загора.

2. Актуалност на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд е актуална, както в научен така и в практически аспект. Това се потвърждава от следното:

1. Острият коронарен синдром (ОКС), като изява на ИБС заема водещо място в причините за заболяемост и смъртност. Това е сериозен здравословен проблем, защото на него се полагат голям дял от пациентите със сърдечно-съдови инвалидизиращи заболявания. Разглежданите в дисертационния труд клиничните форми на ОКС са с много голямо медицинско, социално и икономическо значение.
2. Точната и бърза оценка при пациентите с ОКС е от съществена важност за диагноза, прогнозата и последващата терапия на пациента. За оценка на рисковия профил се използват редица алгоритми, обаче разнообразието на придружаващите рискови фактори и заболявания усложняват правилната преценка на коронарния риск.
3. Понастоящем използваните биомаркери за диагностика и оценка на риска за миокардна некроза като тропонини $cTnI$ и $cTnT$, МВ - креатин фосфокиназа (СК-МВ) миоглобин и др.) имат голямо значение за острата фаза на заболяването, но са по-малко информативни при оценка на риска от усложнения, повторни коронарни инциденти, смъртност.
4. Включването на нови показатели каквито са ензимът параоксоназа и генотипирането за наличието и честота на полиморфизъм L55M PON1 сред пациентите с ОКС би могло да допринесе за по-прецизната диагностика, прогноза и терапия

особено при по-млади индивиди, пациенти от женски пол, с атипична симптоматика и пациенти с коморбидности.

3. Структура на дисертационния труд

Дисертационен труд Кръстинка Иванова Донева-Башева е написан в обем от 203 стандартни страници, структуриран по следния начин:: 1 заглавна страница; Списък на използваните съкращения и съдържание - 5 стр.; Въведение 2 стр. Литературен обзор - 47 стр.; Цел и задачи - 1 стр.; Материал и методи — 20 стр.; Резултати - 60 стр.; Обсъждане - 27 стр.; Изводи - 2 стр.; Приноси - 1 стр.; Библиография — 21 стр. Библиографията включва общо 204 литературни източници. Дисертацията е онагледена с 40 25 таблици. Онагледяването на дисертационния труд е представено с 40 фигури и графики, и 25 таблици.

4. Оценка на литературния обзор и методология

Литературният обзор направен д-р Кръстинка Донева-Башева я представя като задълбочен учен и клиницист. Подробно са описани етиологията и патогенезата на атеросклеротичните съдови заболявания, формиране на атеросклеротичните лезии, еволюцията на атеросклеротична плака в коронарен съд от мастна ивица до оклузивен тромб. Представена е епидемиологията, класификацията, клиничните форми, диагностични маркери, цялата втора глава е посветена на подробно разглеждане на рисковите фактори за развитието на ССЗ и скалите за оценка, данни на изследване на рисковите фактори в световен мащаб, както и в България и други държави. Представени са и са дискутирани резултатите от най-големи епидемиологични проучвания. Разгледано е значението на конвенционалните и генетични рискови фактори, а също така и заболяванията като диабет, дислипидемии, артериална хипертония, затлъстяване, хронични бъбречни заболявания. Подробно са разгледани инструменталните и лабораторни изследвания при ИБС, включително при пациенти с ОКС.

Много подробно са разгледани съвременните алгоритми за оценка на коронарния риск.

Отделно е представена информация за значението на параоксоназа за развитието на ССЗ. В частта за фамилна анамнеза са разгледани и факти за носителство на полиморфни алели и информацията относно известни факти за връзката им с ССЗ и в частност ОКС.

Впечатляват познанията на дисертантката за параоксаназа, структурата и , ензиманта активност и значението на метаболизма на липопротеините свързани с холестероловата обмяна HDL и LDL. Подробно са разгледани ензимите и протеините на HDL и значението им в превенцията на образуване окислените форми на LDL, натрупването на които е един от значими етапи на развитието на атеросклероза.

Като обем материалът е достатъчен и отговаря на целта и задачите поставени в дисертацията.

4.1 Цел и задачи

Целта и задачите, общо 7 (седем) са формулирана точно и ясно и се базират на литературния обзор .

4.2 Методология на изследването

Методите използвани в изследването са добре подбрани за постигане на целите на проучването.

Прави впечатление добро владение на съвременни статистически методи и съответното им приложение за определени анализи: дескриптивната статистика, методи за проверка на хипотези, корелационен и регресионен анализ, еднофакторна и многофакторна логистична регресия съчетана с постъпкова процедура, анализ на преживяемостта на Каплан-Майер, методи за проверка на хипотези.

5. Резултати и дискусия

В изследването са включени общо 172 пациенти с ОКС (от тях 96 мъже, 55,8%), хоспитализирани в УМБАЛ в гр. Стара Загора и СБАЛК-Ямбол за периода 01.2009 г. до 02.2010 г.

Използвани са разнообразни методи на изследване инструментални, клинични, лабораторни/биохимични и генетични и както и осъществен и анализ на различни демографски, антропометрични, клинични, лабораторни / показатели серумна PON1 активност както и арилестеразна активност на PON1, носителството на генетичния вариант L55M PON1. Резултатите са представени последователно според поставените задачи и след това са подробно дискутирани.

В зависимост от клиничната форма на ОКС и резултатите на инструменталните, и биохимични изследвания, пациентите са разделени в 3 подгрупи: пациенти със STEMI

миокарден инфаркт със ST-елевация , NSTEMI миокарден инфаркт без ST-елевация, и UN (нестабилна ангина/стенокардия).

За контролната група на асоциативните изследвания бяха включени 122 здрави контролни индивида, без симптоматика за сърдечно съдови заболявания. За контролната група при определяне на ензимните активности на PON1 бяха изследвани 26 здрави младежи – студенти по медицина на възраст между 19-27 години, мъже- 10(38,46%), жени-16(61,54%).

От пациентите с ОКС 103 (59,9%) са били със STEMI, 44 (25,6%) - с NSTEMI, и 25 (14.5%) са диагностицирани с UN (нестабилна стенокардия). При всички пациенти бе снета анамнеза, проучена е наличната медицинска документация, извършен е обстоен физикален преглед, и са осъществени инструментални и лабораторни изследвания,

Показателите на трите подгрупи пациенти с ОКС са сравнени помежду си и с показателите на контролната група здрави доброволци.

След дехоспитализацията пациенти са проследени чрез анкета в края на 1 -ия месец, 1 -ва, 5-та и 9-та година.

Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите чрез прилагане на методи от дескриптивната статистика, методи за проверка на хипотези, корелационен и регресионен анализ, анализ на преживяемостта на Каплан-Майер, както и бе разработен на прогностичен модел за анализ на преживяемостта на пациентите с ОКС на 6-ти месец, 1-ва, 5-та и 9-та година.

Променливите, които представляват клиничен интерес са включени в прогностичен модел, свързан с едногодишната, петгодишна и деветгодишна преживяемост след ОКС.

Чрез еднофакторна логистична регресия дисертантката установява най-силните независими фактори за смъртност и създава модели за определяне на вероятността/шанса за неблагоприятно събитие (смърт) при отделен пациент.

Например, анализирайки преживяемостта на пациентите със и без захарен диабет тя установява значимо по-дълга преживяемост при лица без захарен диабет ($p=0.009$). Тази зависимост се запазва през цялото 9-годишно наблюдение в изследваната група пациенти след ОКС.

С кривата на Kaplan-Meier за преживяемост на пациентите с ОКС в зависимост от наличието на рисковият фактор-тютюнопушене тя показва значимо по-кратка продължителност на живота след ОКС ($p < 0.001$) при лица - пушачи.

Обща преживяемост на пациентите за период от 48 месеца от проследяването на болните, с определена при хоспитализацията фракцията на изтласкване (EF) ($< 40\%$ vs. $> 40\%$), бе показано че се запазва неблагоприятна. На същият етап от проследяване лицата с известна триклонова коронарна болест имаха тенденция за по-лоша преживяемост ($p = 0.001$, $p = 0.028$) в сравнение с тези, които нямат такава.

При анализ на общата преживяемост на 6-ти месец, първа, трета и девета година, пациентите оценени с висок GRACE-скор (> 140) при приемането в болница, показана значимо по-малко преживяемост на 60-ия месец от тези с GRACE-скор < 140 . ($p < 0.001$) и болните с GRACE-скор > 140 имаха 7.2 пъти по-голям риск за летален изход.

От анализиранияте фактори, имащи значимо влияние върху преживяемостта изчисленият GRACE-скор бе доказан като независим предиктор за смърт на 9-та година, получен чрез мултирегресионен анализ в изследването ($p = 0.002$, OR=1.052)

Последната част на дисертацията е свързана с изследването на активността на PON1 и носителство на генетичния вариант / полиморфизъм L55M PON1.

Получените сигнификантно по-ниски стойности на активността на PON1 при пациенти с остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента и нестабилна стенокардия в сравнение с контролите, потвърждават публикуваните в литературата резултати. Това дава възможност да се хипотезира, че значително намалената активност при пациенти с преживян сърдечно-съдов инцидент (ССИ) може да бъде прогностичен маркер за повтарящи се исхемични атаки по време на проследяването на PON1.

6. Оценка на изводите и приносите

Формулираните изводи от докторанта въпреки че са твърде многобройни, съответстват на постигнатото в дисертационния труд.

Приносите са написани значително по-добре и реално отразяват хай-важните постижения на докторантката.

Авторефератът вярно и точно отразява цялостния дисертационен труд.

7. Публикационна активност

Резултатите от изследванията в дисертационния труд са публикувани 3 статии в пълен текст, като една от публикациите е в списание с импакт фактор. Представени и 2 научни съобщения, едно участие в България и едно на международен форум в чужбина.

8. Критични забележки и препоръки

В дисертацията са представени многобройни данни, чийто анализ е очаквано да бъде по-логичен и да доведе до определени практични препоръки.

Изводите са твърде многобройни и част от тях не са формулирани добре, и звучат твърде общо, като например:

„Захарният диабет е значително по-разпространен сред лицата в напреднала възраст“.

„Младите мъже (<49 г.) имат сигнификантно по-нисък HDL“ и подобни.

Дисертационният труд изобилства от граматични и стилистични грешки.

Въпреки критичните бележки, общото впечатление от работата на Д-р Кръстинка Иванова Донева-Башева, че тя е достатъчна по обем и значимост за придобиване на научната степен „Доктор“. За отбелязване е, че докторантката при дългогодишната си работа по дисертация е придобила необходимия обем от компетентности да работи самостоятелно върху даден научен проблем.

Впечатляващо е, че на базата на деветгодишно проследяване, е направен много интересен прогностичен модел, за оценяване на показателите преживяемост и смъртност при пациенти с преживян ОКС.

Интересни са и данните на дисертантката за параоксаназа, въпреки че не дават основание за практическа препоръка.

9. Заключение

Убедена съм, че предложеният дисертационен труд на Д-р Кръстинка Иванова Донева-Башева напълно отговаря на изискванията за научната степен „Доктор“, формулирани от Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Плевен.

Давам положителна оценка на постигнатото от докторанта и предлагам на научното жури да присъди научната степен ОНС „Доктор“ по Научна специалност „Кардиология“ шифър 03.01.47, Професионално направление 7.1. „Медицина.

гр. Плевен, 20.06.2023 г.

(проф. Регина С. Комса-Пенкова, д.б.н.) **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

REVIEW

by Prof. Regina S. Komsa-Penkova, PhD, DSc

*Medical University-Pleven, Department of Chemistry and Biochemistry,
Department of Biochemistry*

Regarding the thesis entitled: “**Analysis of Clinical and Laboratory Factors in the 9-year Survival of Patients with Acute Coronary Syndrome**”

for awarding the educational and scientific PhD degree

Professional field: "Medicine" 7.1

Doctoral program: Cardiology (code 03.01.4)

Author: Dr. Krastinka Ivanova Doneva-Basheva

Form of PhD studies: self-study

Scientific supervisors:

Prof. Dr. Snezhana Tomova Tisheva, PhD, DSc, Medical University – Pleven,

Prof. Tatiana Ivanova Vlaikova, PhD, Thrace University, Stara Zagora

By order No. 1047/28.03.2023 of the Rector of the Medical University - Pleven, I have been appointed as a regular member of the scientific jury to ensure a procedure for Dr. Krastinka Ivanova Doneva-Basheva to defend her thesis.

The documents submitted by the Ph.D. student, including the thesis and the author's abstract, follow the requirements for acquiring the educational and scientific Ph.D. degree of the "Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations on the Development of the Academic Staff of the Medical University - Pleven '.

1. Biographical data

Dr. Krastinka Ivanova Doneva-Basheva graduated in medicine in 2006 from the Faculty of Medicine at Trakia University-Stara Zagora with cum laude results from exams. The professional career of Dr. Doneva-Basheva began with a postgraduate specialization course after winning a competition in 2008. In 2009, Dr. Doneva-Basheva also won a competition for full-

time Ph.D. studies in Cardiology and was enrolled as a full-time Ph.D. student at the Department of Internal Diseases and Clinical Laboratory of the Medical Faculty of Trakia University-Stara Zagora. In 2012 she successfully passed the exam and acquired a specialty in cardiology and a qualification in invasive cardiology.

In 2019, she was enrolled as a PhD self-study student at the Department of Cardiology, Pulmonology, and Endocrinology at the Medical University - Pleven, after her first Ph.D. program was interrupted for reasons beyond her control.

Currently, Dr. Doneva-Basheva works in the Cardiology Department of the Trakia General Hospital - Stara Zagora.

2. Actuality of the thesis

The topic of the thesis is relevant, both in scientific and practical aspects. This is confirmed by the following:

1. Acute coronary syndrome (ACS), as a manifestation of CHD, occupies a leading place in the causes of morbidity and mortality. It is a serious health problem because it accounts for a large proportion of patients with debilitating cardiovascular disease. The clinical forms of ACS considered in the thesis are of great medical, social, and economic importance.
2. Accurate and prompt assessment of patients with ACS is essential for diagnosis, prognosis, and subsequent therapy of the patient. Many algorithms are used to assess the risk profile. However, the diversity of co-morbidities and risk factors complicates the correct coronary risk assessment.
3. Currently used biomarkers for diagnosing and assessing the risk of myocardial necrosis such as troponins o cTnI and cTnT, MB - creatine phosphokinase (CK-MB) myoglobin, etc.) are of great importance for the acute phase of the disease, but are less informative when assessing the risk of complications, repeated coronary events, and mortality.
4. Including new indicators such as the enzyme paraoxonase and genotyping for the presence and frequency of the L55M PON1 polymorphism among patients with ACS could contribute to making a more accurate diagnosis, making a prognosis and choosing therapy, especially in younger individuals, female patients, and patients with atypical symptoms and patients with comorbidities.

3. Structure of the thesis

The thesis of Krastinka Ivanova Doneva-Basheva includes 203 standard pages, structured as follows: 1 title page; List of used abbreviations and content - 5 pages; Introduction 2 pp. Literature review - 47 pp.; Purpose and tasks - 1 page; Material and methods — 20 pages; Results - 60 pages; Discussion - 27 pages; Conclusions - 2 pages; Contributions - 1 page; Bibliography — 21 pages. The bibliography includes a total of 204 literary sources. The thesis is illustrated with 40 25 tables. The overview of the thesis is presented with 40 figures and graphs and 25 tables.

4. Evaluation of the literature review and methodology

The literature review done by Dr. Krustinka Doneva-Basheva presents her as a knowledgeable scientist and clinician. The aetiology and pathogenesis of atherosclerotic vascular diseases, the formation of atherosclerotic lesions, and the evolution of an atherosclerotic plaque in a coronary vessel from a fatty streak to an occlusive thrombus are described in detail. The epidemiology, classification, clinical forms, and diagnostic markers are presented; the entire second chapter is devoted to a detailed examination of the risk factors for the development of CVD and the assessment scales, and research data on risk factors worldwide, in Bulgaria and other countries. The results of the most extensive epidemiological studies are presented and discussed. The importance of conventional and genetic risk factors, as well as diseases such as diabetes, dyslipidemias, arterial hypertension, obesity, and chronic kidney diseases, are examined. Instrumental and laboratory tests in CHD, including in patients with ACS, are discussed in detail. Modern algorithms for coronary risk assessment are discussed in great detail.

Information on the importance of paraoxonase in the development of CVD is presented separately. The family history section discusses facts about the carrier of polymorphic alleles and the information about known facts about their relationship with CVD, particularly ACS.

The PhD student's knowledge of paraoxonase, its structure and enzyme activity, and the importance of the metabolism of lipoproteins related to cholesterol metabolism, HDL, and LDL are impressive. The enzymes and proteins of HDL and their importance in the prevention of the

formation of oxidized forms of LDL, the accumulation of which is one of the significant stages of the development of atherosclerosis, are discussed in detail.

As a volume, the material is sufficient and corresponds to the purpose and tasks set in the thesis.

4.1. Purpose and tasks

The goal and tasks, a total of 7 (seven) are formulated precisely and clearly and based on the literature review.

4.2. Research methodology

The methods used in the study are well chosen to achieve the objectives of the study.

A good command of modern statistical methods and their respective application to certain analyzes is impressive: descriptive statistics, hypothesis testing methods, correlation and regression analysis, univariate and multivariate logistic regression combined with a stepwise procedure, Kaplan-Meier survival analysis, and methods for hypothesis testing.

5. Results and Discussion

A total of 172 patients with ACS (of which 96 men, 55.8%) were included in the study, hospitalized in UMBAL in Stara Zagora and SBALK-Yambol for the period 01.2009 to 02.2010. A variety of instrumental, clinical, laboratory/biochemical, and genetic research methods were used and analysis of various demographic, anthropometric, clinical, laboratory/indicators serum PON1 activity as well as arylesterase activity of PON1, the carrier of the genetic variant L55M PON1 was performed. The results are presented sequentially according to the tasks set and then discussed in detail.

Depending on the clinical form of ACS and the results of instrumental and biochemical tests, patients are divided into 3 subgroups: patients with STEMI myocardial infarction with ST-elevation, NSTEMI myocardial infarction without ST-elevation, and UN (unstable angina/angina).

For the control group of the association studies, 122 healthy control individuals without symptoms of cardiovascular disease were included. For the control group, 26 healthy young people - medical students aged between 19-27 years, men - 10 (38.46%), women - 16 (61.54%) - were examined to determine PON1 enzyme activities.

Of the patients with ACS, 103 (59.9%) had STEMI, 44 (25.6%) - c NSTEMI, and 25 (14.5%) were diagnosed with UN (unstable angina). In all patients, anamnesis was taken, the available medical documentation was studied, a thorough physical examination was performed, and instrumental and laboratory tests were performed.

The indicators of the three subgroups of patients with ACS were compared with each other and with the indicators of the control group of healthy volunteers.

After discharge, patients were followed up by a survey at the end of the 1st month, 1st, 5th, and 9th year.

Modern statistical processing of the results was carried out by applying methods of descriptive statistics, methods of hypothesis testing, correlation, and regression analysis, Kaplan-Meier survival analysis, and a prognostic model was developed to analyze the survival of patients with ACS at 6th month, 1st, 5th and 9th year.

Variables of clinical interest were included in a prognostic model associated with one-year, five-year, and nine-year survival after ACS.

Through univariate logistic regression, the Ph.D. student identifies the strongest independent factors for mortality and creates models to determine the probability/chance of an adverse event (death) in an individual patient.

For example, analyzing the survival of patients with and without diabetes, she found a significantly longer survival in individuals without diabetes ($p=0.009$). This dependence was maintained throughout the 9-year follow-up in the studied group of patients after ACS.

With the Kaplan-Meier curve for the survival of patients with ACS depending on the presence of the risk factor-tobacco smoking, it showed a significantly shorter life expectancy after ACS ($p<0.001$) in smokers.

Overall patient survival for 48 months of follow-up in patients with ejection fraction (EF) determined at hospitalization ($<40\%$ vs. $>40\%$) was shown to remain unfavorable. At the same follow-up, individuals with known triclinal coronary artery disease had a trend toward worse survival ($p = 0.001$, $p = 0.028$) compared with those without.

In an analysis of overall survival at 6 months, first, third, and ninth years, patients assessed with a high GRACE score (>140) at hospital admission showed significantly less survival at 60 months than those with GRACE- score <140 . ($p<0.001$) and patients with GRACE-score >140 had a 7.2 times greater risk of death.

Of the analyzed factors having a significant influence on survival, the calculated GRACE-score proved to be an independent predictor of death at year nine obtained by multi-regression analysis in the study ($p = 0.002$, $OR=1.052$)

The last part of the thesis is related to the study of PON1 activity and carrier of the genetic variant/polymorphism L55M PON1.

The obtained significantly lower values of PON1 activity in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and unstable angina compared to controls confirm the results published in the literature. This makes it possible to hypothesize that significantly reduced activity in patients with experienced cardiovascular events (CVD) may be a prognostic marker for recurrent ischemic attacks during PON1 follow-up.

6. Evaluation of conclusions and contributions

The formulated conclusions of the PhD student, although they are too numerous, correspond to what was achieved in the thesis.

The contributions are significantly better written and reflect the high-profile achievements of the PhD student.

The abstract faithfully and accurately reflects the entire thesis.

7. Publication activity

The results of the research in the thesis have been published in 3 full-text articles, with one of the publications being in a journal with an impact factor. Also presented 2 scientific reports, one participation in Bulgaria and one at an international forum abroad.

8. Critical remarks and recommendations

The thesis presents numerous data, the analysis of which is expected to be more logical and lead to specific practical recommendations.

The conclusions are too numerous, and some of them are not formulated well, and sound too general, such as:

"Diabetes is significantly more prevalent among the elderly."

"Young men (<49 years) have significantly lower HDL" and the like.

The thesis is full of grammatical and stylistic errors.

Despite the critical remarks, the general impression of the work of Dr. Krastinka Ivanova Doneva-Basheva is that it is sufficient in volume and significance for the acquisition of the scientific degree "Doctor"- PhD.

It should be noted that the doctoral student, during her long-term work on a dissertation, has acquired the necessary volume of competencies to work independently on a given scientific problem. Based on a nine-year follow-up, a fascinating prognostic model was made to evaluate survival and mortality rates in patients with surviving OKC.

The data on paraoxonase of PhD student are also interesting, although they do not give grounds for practical advice.

9. Conclusion

I am convinced that the proposed thesis of Dr. Krastinka Ivanova Doneva-Basheva fully meets the requirements for the scientific degree "Doctor", formulated by the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations on the Development of the Academic Staff at the Medical University - Pleven.

I give a positive assessment of the achievements of the PhD student and propose to the scientific jury to award the PhD scientific degree in the Scientific speciality "Cardiology" code 03.01.47, Professional direction 7.1. "Medicine.

Pleven, 20.06.2023

(Prof. Regina S. Komsa-Penkova, PhD, DSc) **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**