

**СТАНОВИЩЕ**

**от доц. д-р Рая Стефанова Иванова, дм**  
Клиника по Кардиология, Катедра вътрешните болести  
УМБАЛ “Александровска”  
Медицински Университет – София

**Относно:** Дисертационен труд на тема „Анализ на клинично-лабораторните фактори в 9-годишната преживяемост на пациенти с остър коронарен синдром“ за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по професионално направление 7.1 „Медицина“ по докторска програма „Кардиология“ (шифър 03.01.47) на д-р **Кръстинка Иванова Донева-Башева**, лекар към кардиологично отделение, УМБАЛ „Проф. Ст. Киркович“, гр. Стара Загора.

**Автор на дисертацията:** д-р **Кръстинка Иванова Донева-Башева** докторант на самостоятелна подготовка към МУ-Плевен, лекар към кардиологично отделение, УМБАЛ „Проф. Ст. Киркович“, гр. Стара Загора.

**Научни ръководители:**

Проф. д-р Снежана Томова Тишева, дмн

Проф. Татяна Иванова Влайкова, дбн

Научното жури е назначено със Заповед №1047/28.03.2023 г. на Ректора на МУ-Плевен на основание ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ, чл. 2, ал. 2 и 3 от Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен и Решение на Академичния съвет (протокол №22 от 27.03.2023 г.).

Във връзка с предоставената ми за изготвяне на становище докторска работа, декларирам че нямам конфликт на интереси и не установявам данни за плагиатство.

**Кратки биографични данни:**

Д-р **Кръстинка Донева-Башева** е родена на 20.10.1979 г. в гр. Нова Загора. Завършва Медицина с отличен успех през 2006 г. в Медицински факултет към Тракийски университет – Стара Загора. Придобива клинична специалност по Кардиология през 2012 г. Работата си по темата започва около 2010 година. През 2019 год. д-р Донева-Башева е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка към МУ-Плевен.

**Актуалност на темата:**

Темата на дисертационния труд е актуална, както в теоретичен, така и в научно-практически план. Коронарната болест (КБ) е водеща причина за преждевременна смърт и инвалидизация в световен мащаб. Според данни от епидемиологични проучвания 1/3 от всички смъртни случаи в страните от Европейския съюз се дължат на КАБ. Според европейските данни в България всеки 6-ти мъж и всяка 7-ма жена умират от ОМИ, независимо от съвременните диагностични и терапевтични стратегии, и подобрените грижи за пациентите с остър коронарен инцидент.

Острият коронарен синдром (ОКС), като изява на ИБС заема челно място в етиологичните причини за заболяемост и смъртност. Оценката на риска при пациентите с ОКС е важен етап от диагностично-терапевтичния процес. В България има малък брой интервенционални проучвания при пациенти с ОКС, които дават представа за прогнозата, преживяемостта на пациентите след дехоспитализацията.

Възниква необходимостта от определяне на рисковият профил на тази хетерогенна група пациенти, както и за получаване на данни за преживяемостта и смъртността им в краткосрочен и дългосрочен план. Установяването на честотата на модифицируемите и немодифицируемите рискови фактори сред хоспитализираните лица с ОКС, потвърждаването на традиционните рискови скали за близко прогнозиране след ОКС, търсене, откриване и включване на допълнителни прогностични фактори, биха могли да бъдат от значение за дългосрочната прогноза на болните. Включването на допълнителни променливи към традиционните рискови фактори и търсенето на нови такива сред българската популация пациенти, в частност и здрави контроли би могло да допренесе за по-ранното откриване на рисковите групи лица и навременна първична и вторична профилактика, и лечение.

Лабораторните биомаркери за миокардна некроза (тропонини, креатин фосфокиназа – МВ-фракция), използвани за диагностика и стратификация на риска в острата фаза на ОКС имат определен принос за дългосрочната прогноза (риск от повторни исхемични събития, смъртност, преживяемост, усложнения). В редица съвременни изследвания се посочва мястото на някои генетични маркери, които в определена констелация допринасят за прогностичната оценка.

От литературния обзор се вижда, че д-р Кръстинка Донева познава задълбочено наличната литература по въпроса. Описани са подробно етиологията и патогенезата на атеросклеротичната съдова болест, класификацията, клиничните форми, инструменталните и лабораторни изследвания при КАБ, включително при пациенти с ОКС, както и актуалните алгоритми за стратификация на коронарния риск. Според представените данни, някои нови биомаркери, като серумна параоксоназа-1 (PON1) и арилестераза вероятно имат отношение към риска от развитие на КАБ, но тяхната диагностичната стойност и прогностичен потенциал са все още слабо проучени.

### **3. Познаване на проблема**

Докторантът познава състоянието на проблема и оценява творчески литературния материал.

### **4. Методика на изследването**

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Дисертационният труд включва общо 168 страници, от които: 1 заглавна страница; Списък на използваните съкращения и съдържание – 5 стр.; Въведение и литературен обзор - 35 стр.; Цел и задачи – 1 стр.; Материал и методи – 20 стр.; Резултати – 60 стр.; Обсъждане - 27 стр.; Изводи – 2 стр.; Приноси – 1 стр.; Литература – 16 стр. Дисертацията е онагледена с 40 фигури и графики, и 25 таблици. Библиографската справка съдържа 210 литературни източници на английски език.

Научният труд е структуриран правилно с относително спазване на пропорциите между отделните му части според приетите у нас изисквания.

**Целта на дисертационния труд** е добре формулирана в съответствие с темата на дисертацията и представения литературен обзор. Поставените задачи, общо 7 са напълно достатъчни и са реализирани изцяло в дисертационния труд.

Настоящата работа цели да се **проучат клиничните, инструментални, биохимични и някои генетични маркери, изграждащи рисковия профил на**

**пациентите с ОКС и се анализира ролята им за близката и далечна прогноза на тези болни.**

**Задачите** произтича от изводите от литературния обзор.

В раздела „*Материали и методи*“ подробно са описани, изследваните за периода 01.2009 г. до 02.2010 г общо 172 пациенти с ОКС (от тях 96 мъже, 55,8%), хоспитализирани в УМБАЛ в гр. Стара Загора и СБАЛК-Ямбол В зависимост от клиничната форма на ОКС и резултатите от инструменталните, и лабораторни изследвания, пациентите са разделени в 3 подгрупи: пациенти със STEMI, NSTEMI или НАП. За целите на проучването е включена и контролна група от 26 здрави доброволци. От пациентите с ОКС 103 (59,9%) са били със STEMI, 44 (25,6%) - с NSTEMI, а при останалите е диагностицирана нестабилна стенокардия (НАП). Всички пациенти са изследвани с клинични, инструментални и статистически методи. анализирани са различни демографски, социални, клинични, фармакотерапевтични, лабораторни и инструментални показатели, включително серумна параоксоназна и арилестеразна активност на PON1, и разпространение на полиморфния вариант L55M PON1. Трите подгрупи пациенти с ОКС са сравнени помежду си и с показателите на контролната група здрави доброволци. След дехоспитализацията пациенти са проследени чрез телефонна анкета в края на 1-ия месец, 1-ва, 5-та и 9-та година.

За статистическата обработка на данните са използвани подходящи методи, което гарантира достоверността на получените резултати.

**Резултати и обсъждане:** Представените резултати са убедителни и ясни. Те са анализирани, обсъдени и сравнени с литературните данни.

**Изводи и приноси:** Въз основа на получените резултати д-р Донева-Башева логично прави изводи, които съответстват на поставените задачи. По-важните, от които са: изследван е клиничният профил и са представени данни за демографските характеристики, придружаващи рискови фактори и заболявания, инструментални и лабораторни изследвания, и терапевтично поведение на българска популация пациенти с ОКС. Успехът на лечението при ОКС в голяма степен зависи от времето от началото на симптоматиката до първия контакт с медицинско лице и според представените резултати преобладаващата част (>55%) от пациентите със STEMI в проучването търсят медицинска помощ >24 ч. след началото на симптоматиката, т.е. забавянето на медицинската помощ се реализира главно на ниво доболнична помощ и е свързано преди всичко с причини от страна на пациента. Според резултатите от анализа смъртността на деветата година сред анализиранията популация пациентите с ОКС достига до 39%, което има важно медицинско, социално и икономическо значение. Установено е, че преживяемостта при пациентите със STEMI през първите 4 год. след дехоспитализацията е по-висока спрямо NSTEMI, след което кривите на преживяемост конвергират и се пресичат около осмата година след острия коронарен инцидент. 5. Изследвани са и са уточнени серумната параоксоназна и арилестеразна активност на PON1, и полиморфизмът на PON L55M сред българска популация пациенти с ОКС и здрави доброволци. Резултатите от проучването показват, че концентрацията и активността на PON1 е много вариабилна сред човешката популация.

Качеството и количеството на ензима в серума оказват влияние върху риска от атеросклеротично заболяване. Установено е, че вариантният М алел на L55M SNP в PON1 гена се явява рисков фактор за ОКС, което авторът на дисертацията обяснява с понижена концентрацията на ензима в серума на пациентите. Уточнено е също, че хетерозиготният генотип (LM) и генотипите с вариант М алел (LM+MM) са свързани с 2,5 пъти по-висок риск от ОКС. Установена е по-добра дългосрочна прогноза на пациентите с LL генотип в сравнение с LM или MM генотипове, особено за пациенти с NSTEMI. Резултатите от мултивариантния Cox-регресионен анализ, потвърждават като единствени независими и значими рискови фактори за неблагоприятен изход в края на 1-вата година от ОКС факторите кардиогенен шок и AV-блок; За 5-годишния период на проследяване такива фактори са отново кардиогенен шок и AV-блок, както и триклонова КАБ, а за 9-годишен период – предишен миокарден инфаркт и развитие на ОЛСН IV функционален клас по Killip.

**Приноси -С научно-теоретичен характер са,** че за пръв път се изследва серумната параоксоназна и арилестеразна активност, и носителството на PON1 SNP L55M сред Българското население-зdravi и с ОКС. Получените резултати дават основание да се предположи възможната му роля в генезата на атеросклерозата и в частност ОКС. За пръв път се изследва влиянието на носителството PON1 SNP L55M върху близката и отдалечената преживяемост на пациентите с ОКС(1-ва, 5-та, 9-та години), като не се доказва значима асоциация. Изработени се прогностични модели за преживяемост и смъртност по всички причини при болни с ОКС, които биха могли да послужат в клиничната практика при началната рискова стратификация на болните с ОКС, прогнозиране на преживяемостта (близка и далечна) и оценка на риска за смърт. Анализирани са за първи път количествената зависимост на PON1-активността от типа генотип и значението ѝ в близката, и далечна прогноза на тази хетерогенна група пациенти (1-ва, 5-та, 9-та година), като не се откри асоциация. Изработен е 1, 5, 9-годишен прогностичен модел за преживяемост и смъртност по всички причини при болни с ОКС, която е възможно да послужи за определяне на преживяемостта (близка и далечна) въз основа на началната рискова стратификация при хоспитализацията.

**С потвърдителен характер са :** Потвърждават се известните твърдения за половите различия във възрастта за настъпване на ОКС в Детайлно стратифициране на пациентите съобразно рисковия . Потвърждава се ролята на GRACE-скора в прогнозиране на риска от неблагоприятен изход при хоспитализацията и на 6-ия месец. Потвърждаване на ролята на конвенционалните рискови фактори и ролята им в близката и отдалечената преживяемост на пациентите с ОКС. Предложеният от д-р Башева деветгодишен прогностичен модел, оценяващ показателите преживяемост и смъртност при пациенти с преживян ОКС е важен за клиничната практика с оглед прецизиране на коронарния риск и оптимизиране на дългосрочното терапевтично поведение при тези пациенти.

**6. Авторефератът** отразява написаното в дисертационния труд. Съобразено с академичните изисквания, в него са представени приносите и е приложен списък на публикациите във връзка с дисертационния труд.

## **7. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Докторантката д-р Донева-Башева е приложила 3 публикации във връзка с дисертационния труд, от тях 1 статия в списание с импакт-фактор. В трите статии д-р

Донева-Башева е първи автор. Резултатите от научната разработка са представени с доклади и постери на 2 международен и национални научни форума. Д-р Кръстинка Донева-Башева има участие и в 1 научен проект, свързан с темата на дисертацията. Приемам приносите, които докторантката е извела.

**Особено ценни според мен са данните за:**

- изследването на серумната параоксоназна и арилестеразна активност, и носителството на PON1 SNP L55M сред Българското население-здрав и с ОКС за първи път. Получените резултати дават основание да се предположи възможната му роля в генезата на атеросклерозата и в частност ОКС.
- Изследване на влиянието на носителството PON1 SNP L55M върху близката и отдалечената преживяемост на пациентите с ОКС(1-ва, 5-та, 9-та години) и Анализ на количествената зависимост на PON1-активността от типа генотип и значението ѝ в близката, и далечна прогноза при тази хетерогенна група пациенти (1-ва,5-та,9-та година), като не се открива асоциация.
- Изработване на прогностични модели за преживяемост и смъртност по всички причини при болни с ОКС, които биха могли да послужат в клиничната практика при началната рискова стратификация на болните с ОКС, прогнозиране на преживяемостта (близка и далечна) и оценка на риска за смърт.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Поради гореизложеното, давам своята *положителна оценка* и препоръчвам на членовете на Научното жури да оценят положително дисертационния труд „„Анализ на клинично-лабораторните фактори в 9-годишната преживяемост на пациенти с остър коронарен синдром“ и да присъдят на д-р Кръстинка Иванова Донева-Башева научната и образователна степен „ДОКТОР“ в област на Висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Кардиология“**

19.06,2023 г.  
Град София

Изготвила становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
доц. д-р Рая Стефанова Иванова, дм

## STATEMENT

By Assoc. Professor Raya Stefanova Ivanova, M.D., PhD  
Cardiology Clinic, Department of Internal Diseases  
UMHAT „Alexandrovska“  
Medical University — Sofia

Subject: Dissertation on the topic of „Analysis of clinical-laboratory factors in 9-year-long survival of patients with acute coronary syndrome“ for the award of educational and scientific degree „Doctor PhD“ in professional direction 7.1 „Medicine“ in the Cardiology doctoral program (code 03.01.47) to Krastinka Ivanova Doneva-Basheva, M.D., a medical doctor at the Cardiology department of UMHAT „Prof. St. Kirkovich“ — Stara Zagora.

Author of the dissertation work: Krastinka Ivanova Doneva-Basheva, M.D. - a PhD student of independent training at Medical University — Pleven, a medical doctor at the Cardiology Department of UMHAT „Prof. St. Kirkovich“ — Stara Zagora.

Scientific supervisors:

Prof. Snezhana Tomova Tisheva, M.D., PhD, DSc

Prof. Tatyana Ivanova Vlaikova, DSc

The scientific jury was appointed via Order No. 1047/28.03.2023 by the Rector of the Medical University — Pleven on the basis of The Law on the Development of Academic Staff of the Republic of Bulgaria, Regulations for the Implementation of the Law on the Development of the Academic Staff, of the Republic of Bulgaria, Article 2, Paragraphs 2 and 3 of the Regulations on development of the academic staff of Medical University – Pleven and Decision of the Academic Council (protocol No. 22 of 27.03.2023).

In connection with the doctoral work submitted to me to review and present a statement, I declare that there is no conflict of interest and there is no evidence of plagiarism.

### 1. Brief biography:

Krastinka Ivanova Doneva-Basheva, M.D. was born on 20.10.1979 in Nova Zagora. She graduated with honours in Medicine in 2006 from the Faculty of Medicine at Trakia University - Stara Zagora. She acquired a specialty in Cardiology in 2012 and began working on this doctoral topic in 2010. In 2019 Doneva-Basheva, M.D. was enrolled as a doctoral PhD student of independent training at the Medical University – Pleven.

### 2. Relevance of the topic:

The topic of the dissertation work is relevant both in theoretical, as well as scientific and practical terms. Coronary disease (CD) is the leading cause of premature death and disability worldwide. According to the epidemiological data one third of all deaths in the countries in the EU can be attributed to coronary disease. According to European data one in six Bulgarian man and one in seven Bulgarian women die as the result of acute myocardial infarction, regardless of the modern diagnostic and therapeutical strategies, or improved care for the patients presenting with an acute coronary incident.

Acute coronary syndrome (ACS), as a presentation of the ischaemic heart disease, is the leading etiological cause of morbidity and mortality. Risk evaluation in patients with ACS is an important step in the diagnostic and therapeutic process. In Bulgaria there is a small number of interventional studies of patients with ACS that provide insight into the prognosis and survival of the patients after they are discharged.

It is needed to determine the risk profile of this heterogenic patient group, as well as to obtain data on their survival and mortality in the short and long term. Establishing the frequency of modifiable and non-modifiable risk factors among the patients hospitalized with ACS, as well as confirming the traditional risk scales for short term prognosis after ACS, searching, finding and adding additional prognostic factors, could be relevant for the long term patients' prognosis. Adding different variables to the traditional risk factors and looking for new ones amongst Bulgarian

patients and healthy individuals could contribute to earlier detection of individuals at risk and timely primary and secondary prevention and treatment.

Laboratory bio markers for myocardial necrosis (troponins, creatinine kinase – MB fraction) that are used in the diagnosis and risk stratification in the acute phase of ACS have a certain contribution to the long term prognosis (risk of repeat ischemic events, mortality, survival, complications). A number of modern studies show the importance of some genetic markers that in a certain constellation contribute to the general prognostic assessment.

The literary review shows that Krastinka Ivanova Doneva-Basheva, M.D. has thorough knowledge of the available literature on the subject. The etiology, pathogenesis of atherosclerotic vascular disease, classification, clinical forms, instrumental and laboratory tests in CAD are described in detail, including in patients with ACS and so are the current algorithms for coronary risk stratification. According to the presented data, some new bio markers, such as serum paraoxonase-1 (PON1) and arylesterase are probably related to the risk of developing CAD. However their diagnostic value and prognostic potential are still poorly studied.

### 3. Knowledge of the problem

The PhD student shows the current state of the problem and creatively evaluates the literary material.

### 4. Research methodology

The chosen methodology allows for the research goal to be achieved and for the tasks, solved in the dissertation to be answered.

### 5. Characteristic and evaluation of the dissertation and the contributions

The dissertation work contains 168 pages in total, out of which: 1 titular page, List of abbreviations and contents – 5 pages, Introduction and literary review – 35 pages, Aim and tasks – 1 page, Materials and methods – 20 pages, Results – 60 pages, Discussion – 27 pages, Conclusion – 2 pages, Contributions – 1 page, Literary sources – 16 pages. The dissertation work is illustrated with 40 figures and graphs, as well as 25 tables. The bibliographic reference contains 210 literary sources in English. The scientific work is correctly structured with relative adherence to the accepted requirements in terms of the proportions between its different parts.

The aim of the dissertation work is well formulated in accordance with the subject of the dissertation and the presented literary review. The tasks set, 7 in total, are completely enough and have been completely realised in the dissertation work.

The present work aims to **study clinical, instrumental, biochemical and some genetic markers that attribute to the risk profile of patients with ACS and to analyze their role in short and long term prognosis of those patients.**

The tasks derive from the conclusions of the literary review.

In the 'Materials and methods' section there is a detailed description of the studied 172 patients with ACS (of which 96 men, 55,8%), admitted to UMHAT – Stara Zagora and Clinic of Cardiology and active treatment SBALK – Yambol in the period 01.2009 – 02.2010. Depending on the the clinical form of ACS and the instrumental and laboratory tests results, the patients are divided into 3 subgroups: patients with myocardial infarction with elevation of the ST segment (STEMI), with myocardial infarction without elevation of the ST segment (NSTEMI), unstable angina. For the purpose of the study a control group of 26 healthy volunteers is also included in the study. From the patients with ACS 103 (59,9%) presented with STEMI, 44 (25,6%) with NSTEMI and the rest were diagnosed with unstable angina. All the patients were examined using clinical, instrumental and statistical methods. Different demographic, social, clinical, pharmacotherapeutical, laboratory and instrumental parameters were analyzed, including serum paraoxonase-1 (PON1) and arylesterase activity, as well as the prevalence of the polymorphic variant L55M PON1. The three patient subgroups with ACS are compared with each other, as well as with the parameters of the

control group consisting of healthy volunteers. After their discharge the patients are monitored using a phone survey at the end of the first months, first, fifth and ninth year.

Suitable methods are used in the statistical processing of the data which guarantees the reliability of the obtained results.

Results and discussion: The presented results are convincing and clear. They are analyzed, discussed and compared to the literary data.

Conclusion and contribution: Based on the obtained results Doneva-Basheva, M.D. comes to logical conclusions that correspond to the set tasks. More importantly: the clinical profile is studied and data is presenting pertaining demographic characteristics, attributing risk factors and illnesses, instrumental and laboratory tests, as well as therapeutic behaviour in a population of Bulgarian patients with ACS. The success in treatment of ACS largely depends on the time passed since the onset on symptoms until the first contact with a medical specialist. According to the presented results, the majority (>55%) of patients with STEMI included in the study seek medical assistance > 24 hours after the onset of symptoms, meaning delay in providing medical help is realised mainly at the level of pre-hospital care and is due to mainly patient-related reasons. According to the results of the analysis, 9<sup>th</sup> year mortality among the surveyed population of patients with ACS reaches 39% which has an important medical, social and economical meaning. It has been determined that survival in patients with STEMI during the first four years after discharge is higher than that in NSTEMI patients, after which point the survival curves converge and cross each other around the 8<sup>th</sup> year after the acute coronary incident. The serum paraoxonase-1 (PON1) and arylesterase activity, as well as the prevalence of the polymorphic variant L55M PON1 among the population of Bulgarian patients with ACS and healthy volunteers have been studied. The results of the study show that the concentration and activity of PON1 is very variable amongst the human population. The quality and quantity on the enzyme in the serum have an effect on the risk of atherosclerosis. It has been determined that the variant M allele of L55M SNP in the PON1 gene is a risk factor for ACS, which the author of the dissertation work explains with reduced concentration of the enzyme in the patients' serum. It has also been established that the heterozygous genotype (LM) and genotypes with the variant M allele (LM + MM) are related to 2,5 times higher risk of ACS. A better long term prognosis has been determined in patients with LL genotype compared to LM or MM genotypes, especially in patients with NSTEMI. The results of the multivariate Cox-regressional analysis confirm cardiogenic shock and AV-block as the only independent and significant risk factors for unfavourable outcome at the end of the first year after ACS. As for the 5-year observation period such factors are again cardiogenic shock and AV-block, as well as triple vessel CAD and as for the 9-year period – a previous myocardial infarction and development of Acute left-sided heart failure functional class IV according to the Killip classification.

Contribution – Of a scientific-theoretical nature are: It is for the first time that serum paraoxonase-1 (PON1) and arylesterase activity, as well as carriage of PON1 SNP L55M are surveyed among the Bulgarian population – healthy individuals and patients with ACS. The obtained results give a reason to assume their possible role in the genesis of atherosclerosis and ACS in particular. It is for the first time that the effect of the carriage of PON1 SNP L55M on the short and long term survival of patients with ACS (1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> year) is surveyed, no significant association has been proven. Prognostic models for survival and mortality due to whatever cause in patients with ACS have been developed, which could serve in the clinical practice as part of the initial risk stratification of patients with ACS, short and long term survival prognosis and determining the risk of death. For the first time the quantitative dependence of PON1-activity on the genotype and its significance concerning short and long term prognosis of this heterogenous patient group (1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> year) has been analyzed, no association has been found. An one-, five- and nine-year prognostic model for the survival and mortality for whatever reason in patients with ACS has



been developed, which could serve to determine the survival (short and long term) based on the initial risk stratification at hospitalization.

Of a confirmatory nature are: Known statements about gender differences concerning the age of ACS onset have been confirmed in a detailed stratification of patients according to their risk profile. The importance of GRACE Risk Score in predicting the risk of adverse outcome at hospitalization and at 6 months has been confirmed. The significance of conventional risk factors and their role in short and long term survival in patients with ACS has also been confirmed. The nine-year prognostic model, as proposed by Basheva, M.D., which evaluates survival and mortality as indicators in patients with ACS, is important for the clinical practice with the aim to specify coronary risk and optimise long term therapeutic behaviour in these patients.

6. The autoabstract reflects what was written in the dissertation work. In accordance with academic requirements, it presents the contributions and a list of publications related to the dissertation has been included.

7. Assessment of the publications and personal contribution of the doctoral student

The doctoral student Krastinka Ivanova Doneva-Basheva, M.D. has included three publications related to the dissertation work, one of which an article from a magazine with an impact-factor. In the three articles Doneva-Basheva, M.D. is listed as a primary author. The results of the scientific work are presented at two international and national forums using reports and posters. Krastinka Doneva-Basheva, M.D. has participated in one scientific project, related to the dissertation's topic. I accept the contributions that the doctoral student has listed.

According to me, especially valuable is the data regarding:

- studying serum paraoxonase-1 (PON1) and arylesterase activity, as well as carriage of PON1 SNP L55M among the Bulgarian population - patients with ACS and healthy individuals for the first time. The obtained data give cause to assume its probable role in the genesis of atherosclerosis and ACS in particular.

- studying the effect of PON1 SNP L55M carriage on short and long term survival in patients with ACS (1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> year) and analysing the quantitative dependence of PON1 activity on the genotype and its effect on short and long term prognosis of patients from this heterogenous group (1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> year), no association has been found.

- developing prognostic models for survival and mortality for whatever cause in patients with ACS which could serve in the clinical practice as a part of the initial risk stratification of patients with ACS and as a part of the prognosis of short and long term survival and to evaluate the risk of death.

## CONCLUSION

Due to everything aforementioned, I give my positive assessment and I recommend that the members of the Scientific jury assess positively the dissertation work titled 'Analysis of clinical-laboratory factors in 9-year-long survival of patients with acute coronary syndrome' and to award Krastinka Ivanova Doneva-Basheva, M.D. the educational and scientific degree „Doctor PhD“ in the field of higher education 'Healthcare and sport', professional direction 7.1 „Medicine“ in the Cardiology doctoral program.

19.06.2023  
Sofia

Prepared by: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
Assoc. Prof. Raya Stefanova Ivanova, PhD