СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Стефан Найденов Найденов, д.м.
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
"Проф. д-р Ст. Киркович", УМБАЛ "Александровска" ЕАД,
Медицински Университет – София

Относно: Дисертационен труд на тема **„Клинично значение на пентраксин 3 при болни с исхемична болест на сърцето, които не подлежат на реваскуларизационна процедура"** на **д-р Димитър Тихомиров Христов**, лекар-специализант и докторант към Катедра по кардиология и ревматология, Медицински факултет, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов" - Варна, за присъждане на образователна и научна степен **„Доктор"** по професионално направление 7.1. „Медицина" по докторска програма „Кардиология" (шифър 03.01.47).

Съгласно Заповед № Р-109-299/20.08.2026 г. на Ректора на Медицински университет – Варна и Решение на Факултетния съвет на Факултет „Медицина" при МУ–Варна (Протокол № 63/17.08.2026 г.), в съответствие със Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ППЗРАСРБ) и чл. 2, ал. 2 и ал. 3 от Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна, е назначено научното жури за провеждане на процедурата за придобиване на образователната и научна степен „доктор". Процедурата по изготвяне и защита на дисертационния труд на Димитър Тихомиров Кръстев е съобразена с изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав в МУ–Варна.

Нямам конфликт на интереси във връзка с настоящата процедура. Не установявам плагиатство в научните материали на д-р Димитър Тихомиров Христов.

Дисертационният труд на д-р Димитър Христов включва общо 126 страници, от които: 1 заглавна страница; съдържание – 2 стр.; списък на често използваните съкращения – 3 стр.; въведение – 2 стр.; литературен обзор – 38 стр.; цел и задачи на изследването – 1 стр.; участници и методи – 6 стр.; резултати и обсъждане – 48 стр.; фармакоикономически анализ – 2 стр.; изводи – 1 стр.; приноси – 1 стр.; заключение – 1 стр.; недостатъци на проучването – 1 стр.; бъдещи перспективи – 1 стр.; списък с публикации във връзка с дисертационния труд – 1 стр.; благодарности – 1 стр.;

приложения – 2 стр.; библиография – 14 стр. Структурата и началните страници на отделните раздели са представени в съдържанието на дисертационния труд.

Дисертацията е онагледена с 30 фигури и графики и 23 таблици. Библиографската справка включва 211 литературни източника.

Дисертационният труд като цяло е структуриран по класически начин с относително спазване на пропорциите между отделните му части според общоприетите у нас изисквания.

Актуалност на темата

Темата на дисертационния труд е актуална както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. Исхемичната болест на сърцето продължава да бъде водеща причина за заболеваемост, инвалидизация и смъртност и представлява значим медицински и обществено-здравен проблем. Въпреки съвременните възможности за медикаментозно и интервенционално лечение, при част от пациентите с хроничен коронарен синдром не съществува индикация или техническа възможност за реваскуларизация, поради което оценката на остатъчния риск при тях е особено важна.

Традиционните сърдечносъдови рискови фактори и утвърдените прогностични модели не могат напълно да обяснят индивидуалните различия в клиничното протичане и настъпването на неблагоприятни събития. Съвременните представи определят хроничното нискостепенно съдово възпаление като основен механизъм в инициирането, прогресията и дестабилизирането на атеросклеротичния процес. Това обуславя необходимостта от търсене на съдово-специфични биомаркери, които да допълнят клиничната оценка и да подобрят рисковата стратификация при пациентите с исхемична болест на сърцето.

Пентраксин 3 представлява перспективен възпалителен биомаркер, но неговото клинично и прогностично значение при пациенти с хронична коронарна болест без възможност за реваскуларизация остава недостатъчно изяснено. Поради това избраната тема е актуална, научно значима и с потенциална практическа приложимост за индивидуализиране на наблюдението и медикаментозното лечение на тази високорискова пациентска група.

Познаване на проблема

Литературният обзор свидетелства за задълбочено познаване от страна на докторанта на съвременните концепции за патогенезата на атеросклерозата и коронарната артериална болест. Последователно са разгледани основните клетъчни, молекулярни и имунологични механизми, участващи в инициирането, прогресията и усложненията на атеросклеротичния процес. Представени са патофизиологичните особености на обструктивната коронарна атеросклероза, съдовото ремоделиране,

нарушенията на коронарния резерв и връзката им с клиничната изява на миокардната исхемия. Авторът демонстрира добро познаване на методите за клинична оценка на ангинозната симптоматика и обосновано представя възможностите и ограниченията на класификацията на Канадското сърдечносъдово дружество. Особено внимание е отделено на Сиатълския въпросник за стенокардия като валидиран болест-специфичен инструмент за оценка на физическото ограничение, честотата на ангинозните пристъпи, удовлетвореността от лечението и качеството на живот

Подробно са анализирани основните групи възпалителни биомаркери, техните биологични характеристики и изискванията, на които следва да отговаря един показател, за да намери място в клиничната практика. Докторантът правилно разграничава системните възпалителни маркери, какъвто е С-реактивният протеин, от пентраксин 3 като потенциално по-специфичен показател за локално съдово възпаление. Представени и критично обсъдени са наличните литературни данни за диагностичната и прогностичната стойност на пентраксин 3 при остри коронарни синдроми, хроничен коронарен синдром и след перкутанна коронарна интервенция. Авторът отчита противоречията между отделните проучвания, липсата на общоприети референтни стойности и влиянието на бъбречната функция, възпалителните заболявания и съпътстващата терапия върху концентрациите на биомаркера. Ясно е идентифициран недостатъчно проученият проблем за значението на пентраксин 3 при симптомни пациенти с доказана коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизация, което логично обосновава целта и задачите на дисертационния труд.

Характеристика на резултатите и обсъждането

Разделът „Резултати и обсъждане“ е структуриран последователно и представя собствените данни в непосредствена връзка с поставените задачи и наличните литературни доказателства. Изследваната кохорта е подробно характеризирана по отношение на демографски показатели, традиционни сърдечносъдови рискови фактори, придружаващи заболявания, медикаментозно лечение и ангиографски статус. Използването на валидираната българска версия на Сиатълския въпросник за стенокардия позволява стандартизирана оценка на ангинозната симптоматика, функционалното ограничение и качеството на живот. Резултатите показват статистически значима отрицателна зависимост между плазмените концентрации на пентраксин 3 и физическия капацитет, оценен чрез съответния раздел на въпросника. При разделяне на пациентите според тежестта на физическото ограничение са установени значимо по-високи стойности на пентраксин 3 в групата с по-тежка ангинозна симптоматика.

Определената прагова стойност от 1,1025 ng/mL демонстрира 68% чувствителност и 74,5% специфичност за разграничаване на пациентите с тежка от тези с лека симптоматика, макар общата дискриминационна способност на маркера да е сравнително ограничена. Анализите на останалите раздели на Сиатълския въпросник допълват оценката на връзката между базалното съдово възпаление, честотата на ангинозните оплаквания и качеството на живот. Същевременно не е установена статистически значима зависимост между концентрацията на пентраксин 3 и броя на засегнатите от междинни стенози коронарни артерии. Този отрицателен резултат е интерпретиран коректно и предпазливо, без да се правят необосновани заключения за пряка връзка между биомаркера и анатомичната тежест на коронарната атеросклероза. Авторът допуска, че клиничната симптоматика може да се определя не само от епикардните стенози, но и от микроваскуларна дисфункция и други механизми на миокардна исхемия.

Особено значение имат резултатите от проспективното клинично проследяване с медиана 16 месеца, насочено към установяване на рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика. Прагова стойност на пентраксин 3 ≥0,9205 ng/mL показва 81,8% чувствителност и 55,1% специфичност за прогнозиране на такива рехоспитализации. Пациентите над тази прагова стойност имат приблизително 5,5 пъти по-висока вероятност за повторна хоспитализация в сравнение с пациентите с по-ниски концентрации на биомаркера. Получените резултати подкрепят потенциалното приложение на пентраксин 3 за идентифициране на пациентска подгрупа, която би могла да се нуждае от по-интензивно антиангинозно и липидопонижаващо лечение и по-стриктно клинично наблюдение. Обсъждането е аналитично, съпоставя собствените находки с резултатите на други автори, отчита ограниченията на изследването и аргументира необходимостта от последващо валидиране на установените прагови стойности в по-големи и независими пациентски кохорти.

Забележки:

1. Препоръчвам корекция във формулировката на заглавието на дисертацията. В сегашния вариант „…болни с исхемична болест на сърцето, които не подлежат на реваскуларизационна процедура“ не се уточнява дали пациентите са били без клинични индикации, без техническа възможност или са били преценени като неподходящи за реваскуларизация. Примерни заглавия могат да бъдат „Клинично и прогностично значение на пентраксин 3 при пациенти с исхемична болест на сърцето, неподлежащи на коронарна реваскуларизация“ или „Клинично и прогностично значение на пентраксин 3 при пациенти с исхемична болест на сърцето, без индикации за реваскуларизация“

2. Препоръчвам следните промени и структурни корекции в дисертационния труд:

- Наименованието на глава „Участници и методи“ е целесъобразно да бъде заменено с по-утвърденото в научната литература „Материал и методи“. В рамките на тази глава предлагам следната последователност:
  - първо подзаглавие: „Клиничен контингент и дизайн на проучването“, в което да бъде включен текстът от настоящия раздел „Дизайн на проучването“, както и да бъдат представени основните демографски и клинични характеристики на изследваната популация;
  - второ подзаглавие: „Критерии за включване и изключване“;
  - трето подзаглавие: „Диагностични методи“, с последващо систематизирано представяне в отделни подточки на използваните клинични, лабораторни и инструментални методики;
  - отделно подзаглавие: „Статистически методи“, в което ясно да бъдат описани приложените статистически анализи.

- Настоящата глава „Резултати и обсъждане“ следва да бъде разделена на две самостоятелни глави – „Резултати“ и „Обсъждане“. Това ще позволи по-ясно разграничаване между представянето на собствените данни и тяхната интерпретация в контекста на наличната научна литература.
- Разделът „Фармакоикономически анализ“ е по-подходящо да бъде включен като самостоятелно подзаглавие в глава „Резултати“, при условие че представя собствени резултати от проведен анализ. Ако съдържанието му има предимно интерпретативен характер, следва да бъде позиционирано в глава „Обсъждане“.
- Наименованието „Недостатъци на проучването“ следва да бъде заменено с по-коректното научно понятие „Ограничения на проучването“. Този раздел е целесъобразно да бъде разположен в края на глава „Обсъждане“, непосредствено преди раздела „Бъдещи перспективи“.
- Не е необходимо „Заключение“ да бъде обособявано като самостоятелна глава. Неговото съдържание може да бъде представено като кратък обобщаващ параграф в края на глава „Обсъждане“, въведен например с формулировката „В заключение…“.
- След глава „Обсъждане“ следва да бъде представена самостоятелна глава „Изводи“, включваща приблизително 10–12 ясно формулирани извода, които да произтичат пряко от най-съществените собствени резултати и да не съдържат нови интерпретации или препоръки.
- След „Изводи“ препоръчвам следната последователност на заключителните раздели:

„Приноси на дисертационния труд“, „Библиография“, „Публикации, свързани с дисертационния труд“, „Благодарности“ и „Приложения“.

Тази реорганизация би подобрила логическата последователност, методологичната яснота и цялостната академична структура на дисертационния труд.

3. Обемът на раздел „Въведение“ следва да бъде редуциран до приблизително една страница, като изложението се съсредоточи върху актуалността на проблема, неговата обществоздравна значимост и научната обосновка на проведеното проучване.

- Изречението:

  „През 2020 г. в световен мащаб 244,1 милиона души са страдали от ИБС. В по-голям процент са засегнати мъжете, а според географското разпределение има по-голяма честота на заболяването и смъртността в Северна Африка, Средния изток, Източна Европа и Централна Азия“

  е препоръчително да бъде редактирано по следния начин:

  „През 2020 г. броят на пациентите с исхемична болест на сърцето в световен мащаб достига 244,1 милиона, като заболяването е по-разпространено сред мъжете и се характеризира с по-висока заболеваемост и смъртност в Северна Африка, Близкия изток, Източна Европа и Централна Азия.“
- Във „Въведение“ е целесъобразно да бъдат представени в обобщен вид конкретни епидемиологични данни за заболеваемостта и смъртността от исхемична болест на сърцето, включително от STEMI, в България и държавите от Европейския съюз. Тези показатели могат да бъдат съпоставени с данни от САЩ и, при необходимост, от други региони на света. Информацията следва да бъде синтезирана в не повече от 2–3 изречения, без прекомерно натрупване на статистически показатели.
- Значителна част от текста във „Въведение“, започваща с изречението „В средата на 20-ти век…“ и завършваща с „Установяването на зависимостта…“, има по-скоро обзорен и историко-теоретичен характер. Поради това този текст е по-подходящ за включване в глава „Литературен обзор“.
- В заключителната част на „Въведение“ следва да бъдат формулирани 2–3 преходни изречения, които ясно да очертаят нерешения научен проблем, недостатъчните данни относно клиничното и прогностичното значение на пентраксин 3 и мотивите за провеждане на настоящото изследване.

Подходящ завършек на раздела би могъл да бъде:

„Въпреки натрупаните данни за ролята на възпалението в патогенезата и прогресията на коронарната атеросклероза, клиничното и прогностичното значение на пентраксин 3 при пациенти с исхемична болест на сърцето, които не подлежат на реваскуларизация,

остава недостатъчно изяснено. Липсват достатъчно данни и за връзката между плазмените нива на този биомаркер, тежестта на ангинозната симптоматика, качеството на живот и риска от последващи неблагоприятни клинични събития. Това обосновава необходимостта от провеждането на настоящото проучване."

4. В глава „Литературен обзор" препоръчвам следните структурни промени:

- Подразделът „Биомаркери за съдово възпаление" представлява логично продължение на изложението върху възпалителната патогенеза на атеросклерозата. Поради това е целесъобразно той да бъде позициониран непосредствено след „Патогенеза на обструктивната коронарна атеросклероза" и преди „Клинична оценка на тежестта на ангинозната симптоматика". Така ще се постигне по-ясна последователност: от патофизиологичните механизми на заболяването, през възможностите за тяхното обективизиране посредством биомаркери, до клиничната оценка на симптоматиката.
- В края на главата препоръчвам да бъде обособен самостоятелен подраздел „Изводи от литературния обзор", съдържащ 10–12 кратки и ясно формулирани заключения. Те следва да синтезират основните данни от анализираната литература, да очертаят противоречията и нерешените научни въпроси и да обосноват необходимостта от провеждането на настоящото проучване. Изводите не трябва да повтарят механично съдържанието на отделните подраздели, а да изграждат логически преход към целта, задачите и изследователската хипотеза на дисертационния труд.

Подходящата последователност на основните подраздели би могла да бъде:

1. Възпалението като част от патогенезата на атеросклерозата
2. Патогенеза на обструктивната коронарна атеросклероза
3. Биомаркери за съдово възпаление
4. Пентраксин 3 и исхемична болест на сърцето
5. Пентраксин 3 и статинова терапия
6. Клинична оценка на тежестта на ангинозната симптоматика
7. Ограничения на пентраксин 3 като маркер за съдово възпаление и нерешени научни въпроси
8. Изводи от литературния обзор.

5. В глава „Материал и методи" препоръчвам следните уточнения и корекции:

- Още в началото на методологичния раздел следва еднозначно да бъде дефиниран дизайнът на изследването. Необходимо е да се посочи дали проучването е едноцентрово, наблюдателно, аналитично и проспективно кохортно, като ясно се разграничат неговите два компонента: напречният анализ на изходните

клинични, лабораторни и инструментални показатели и последващото проспективно проследяване за настъпване на рехоспитализации. Това разграничение е съществено, тъй като определя вида на допустимите заключения и нивото на доказателственост.

- Необходима е по-убедителна обосновка на размера на извадката. Следва да бъде представено предварително изчисление на необходимия брой участници въз основа на очаквания размер на ефекта и честотата на първичната крайна точка или, ако такова не е извършено, да се приложи постфактум оценка на статистическата мощност. Малкият размер на кохортата ограничава надеждността на корелационните, ROC и регресионните анализи. В този контекст установената корелация между PTX3 и физическото ограничение, $\rho = -0{,}258$, макар и статистически значима, е с малка величина на ефекта и не следва да бъде интерпретирана като силна или убедителна клинична зависимост.
- Съществено методологично ограничение е липсата на контролна група. Необходимо е този факт да бъде ясно посочен както в раздела „Материал и методи“, така и в „Ограничения на проучването“. Отсъствието на контролна група не позволява директно сравнение с пациенти без коронарна атеросклероза, с проведена реваскуларизация или със здрави лица и ограничава възможността за по-категорична интерпретация на стойностите на PTX3.
- Първичната крайна точка следва да бъде дефинирана по-прецизно. Формулировката „рехоспитализация по повод акцелерация на ангинозната симптоматика“ е клинично значима, но съдържа елемент на субективност. Необходимо е да бъдат уточнени диагностичните критерии за акцелерация на ангината, начинът на потвърждаване на събитията, участието или липсата на независим оценител, както и критериите за разграничаване на сърдечносъдовите от несърдечносъдовите причини за хоспитализация. Следва да се посочи и как е процедирано при повече от една рехоспитализация на един и същ пациент.
- Ако нестабилната ангина, фаталният и нефаталният миокарден инфаркт са включени в обща композитна крайна точка, това трябва да бъде заявено предварително и недвусмислено в методологичния раздел. Необходимо е да се даде точна дефиниция на отделните компоненти, да се обоснове тяхното обединяване и да се уточни дали анализът е извършен според времето до първото събитие или според общия брой настъпили събития.
- Продължителността на проследяването е нееднаква и е представена с медиана 16 месеца и интерквартилен диапазон 9–23 месеца. При такава вариабилност обикновената логистична регресия не отчита времето до настъпване на събитието

и цензурирането. По-подходящо би било да се приложат Kaplan–Meier анализ, log-rank тест и Cox регресионен модел, които биха позволили по-коректна оценка на връзката между PTX3 и времето до първата рехоспитализация.

- Настоящото подзаглавие „4.2. Дизайн на проучването“ не следва да бъде обособявано като самостоятелен текстов раздел, ако съдържанието му е представено основно чрез схема. В този случай е по-подходящо графичното изображение да бъде означено като „Фигура … Дизайн на проучването“, с кратко обяснение в текста непосредствено преди или след фигурата.
- Подзаглавието „Структурирано интервю“ е препоръчително да бъде заменено с по-клинично точния термин „Анамнеза“. В този подраздел следва систематизирано да бъдат описани събираните данни за оплаквания, рискови фактори, придружаващи заболявания, фамилна анамнеза, провеждано лечение и използването на Сиатълския въпросник за стенокардия.

5. Разделът „Статистически анализ“ следва да започва с ясно посочване на използвания статистически софтуер, начина за определяне на необходимия размер на извадката и принципите за описателен и сравнителен анализ на данните. Предлагам следната редакция:

„Всички данни бяха обработени с помощта на статистическия софтуерен пакет…, версия... Минималният необходим размер на извадката беше определен предварително чрез статистическия софтуер G*Power, версия …, въз основа на предварително зададени ниво на статистическа значимост $\alpha = 0{,}05$, желана статистическа мощност $1 - \beta = \ldots$, очакван размер на ефекта … и честота на първичната крайна точка … . Анализът показа, че за постигане на предварително определената статистическа мощност е необходимо включването на най-малко … участници.“

Не е препоръчително изчисляването на размера на извадката да се свързва пряко с „осигуряване на външна валидност“ и „генерализация към популацията в България“. Статистическата мощност определя вероятността да бъде установен действително съществуващ ефект, но сама по себе си не гарантира представителност или външна валидност. Възможността за генерализиране на резултатите зависи и от начина на подбор на участниците, характеристиките на изследваната кохорта, едно- или многоцентровия дизайн и съответствието ѝ с целевата популация.

Текстът може да продължи по следния начин:

„Категорийните променливи, включително номиналните и ординалните показатели, бяха представени чрез абсолютни честоти и относителни дялове в проценти. Количествените променливи с нормално разпределение бяха описани чрез средна стойност и стандартно отклонение, а тези с ненормално разпределение – чрез медиана и

интерквартилен диапазон, представен от 25-ия до 75-ия персентил, както и чрез минимална и максимална стойност. Типът на разпределението беше оценен посредством тестовете на Kolmogorov–Smirnov и Shapiro–Wilk и чрез графична оценка на разпределението, когато е приложимо.

Статистическата значимост на различията между категорийни променливи беше анализирана чрез χ^2 тест на Pearson, а при малки очаквани честоти – чрез точния тест на Fisher. За сравнение на две независими групи по количествени показатели с нормално разпределение беше използван t-тест за независими извадки, а при сравнение на повече от две групи – еднофакторен дисперсионен анализ, ANOVA. При количествени променливи с ненормално разпределение бяха приложени съответно Mann–Whitney U тест и Kruskal–Wallis H тест. При установяване на статистически значима разлика между повече от две групи следва да бъдат посочени и използваните post hoc тестове за множествени сравнения. За всички анализи беше прието двустранно ниво на статистическа значимост $p < 0,05$."

В зависимост от реално извършените анализи разделът следва да съдържа още:

- метода за корелационен анализ – Pearson или Spearman;
- използваните ROC анализи, AUC и 95% доверителни интервали;
- начина за определяне на оптималните прагови стойности, например чрез индекса на Youden;
- еднофакторните и многофакторните регресионни модели;
- начина за избор на ковариатите;
- оценката за мултиколинеарност и пригодност на модела;
- методите за анализ на времето до настъпване на събитие, ако бъдат приложени Kaplan–Meier и Cox регресия.

По отношение на записаното в дисертацията твърдение, че отношението на шансовете (odds ratio, OR) е еквивалентно на относителния риск, е необходима задължителна корекция. OR и относителният риск са различни статистически показатели. Отношението на шансовете може приблизително да се доближава до относителния риск само когато анализираното събитие е рядко, но не следва да бъде определяно като негов еквивалент.

Подходяща формулировка е:

„Резултатите от логистичния регресионен анализ бяха представени чрез отношение на шансовете (odds ratio, OR) и съответния 95% доверителен интервал. OR изразява промяната в шансовете за настъпване на изследваното събитие при наличие или промяна на съответния предиктор и не следва да се интерпретира като относителен риск, освен като приблизителна оценка при редки събития."

Тази терминологична корекция трябва да бъде нанесена последователно в разделите „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи“.

6. Резултати

В глава „Резултати“ препоръчвам следните корекции и допълнения:

- Липсата на контролна група представлява съществено ограничение при интерпретацията на получените резултати. Без сравнителна група от здрави лица, пациенти без ангиографски доказана коронарна атеросклероза или пациенти с проведена реваскуларизация не може да се установи доколко измерените концентрации на PTX3 са специфични за изследваната популация. Настоящият дизайн позволява анализ на взаимовръзките между показателите в рамките на кохортата, но не и категорични сравнения между различни клинични фенотипове.
- При липса на контролна група е целесъобразно общата кохорта да бъде стратифицирана поне според пола. Демографските, клиничните, лабораторните и инструменталните показатели могат да бъдат представени сравнително в таблици с колони „Обща популация“, „Мъже“ и „Жени“, като се посочи конкретната p-стойност за статистическата значимост на различията между двата пола.
- Праговата стойност на PTX3 ≥0,9205 ng/mL е определена чрез ROC анализ и впоследствие оценена в същата сравнително малка кохорта. Този подход създава риск от оптимистично завишаване на диагностичните и прогностичните характеристики на модела. Докладваните чувствителност 81,8% и специфичност 55,1% показват добра чувствителност, но ограничена специфичност. Поради това установената прагова стойност следва да бъде определена като експлораторна, а не като готов за непосредствено клинично приложение показател. Препоръчително е да се извърши вътрешно валидиране чрез bootstrap анализ или cross-validation, а в последващо проучване – външно валидиране в независима пациентска кохорта.
- Клиничната значимост на част от ROC анализите е представена по-категорично, отколкото позволяват резултатите. Стойност на AUC 0,654 за разграничаване на пациентите с тежка от тези с лека ангинозна симптоматика показва слаба дискриминационна способност. Следователно PTX3 не може самостоятелно и надеждно да определя тежестта на ангината. В резултатите, обсъждането, изводите и приносите следва последователно да се използват предпазливи формулировки като „показва потенциал“, „може да допринася към клиничната оценка“ и „изисква допълнително валидиране“.

- В таблиците с количествени показатели данните следва да бъдат представени в съответствие с типа на разпределението. При нормално разпределение е подходящ форматът „средна стойност ± стандартно отклонение (минимална–максимална стойност)“, а при ненормално разпределение – „медиана (IQR; минимална–максимална стойност)“. Необходимо е този принцип да бъде приложен последователно, включително в таблица 2.
- Във фигура 6 следва да бъде посочена конкретната p-стойност за статистическата значимост на наблюдаваните различия между групите. Препоръчително е да се избягват единствено обобщени означения като $p < 0,05$ или p = N.S., когато точната стойност е налична.
- В таблиците, съдържащи категорийни показатели, данните следва да бъдат представени като n (%). Към всяко сравнение е необходимо да бъде добавена отделна колона с точната p-стойност, като в заглавието или пояснението под таблицата се посочи използваният статистически тест.
- Данните в таблица 5 също следва да бъдат представени във формат n (%), с отделна колона за конкретната p-стойност.
- В глава „Резултати“ не следва да бъдат включвани подраздели, озаглавени „Обсъждане“. В тази глава трябва да се представят обективно собствените резултати, без подробно съпоставяне с литературни данни и без разширени патофизиологични интерпретации. Текстът от съществуващите подраздели „Обсъждане“ следва да бъде преместен и тематично систематизиран в самостоятелната глава „Обсъждане“, като могат да бъдат запазени съответните тематични подзаглавия.
- Представянето на резултатите следва да бъде последователно организирано според поставените задачи и предварително дефинираните крайни точки. За всеки анализ е необходимо да се посочат броят на включените пациенти, приложимият статистически тест, размерът на ефекта, точната p-стойност и, когато е уместно, 95% доверителен интервал.

Тези корекции биха подобрили прозрачността, възпроизводимостта и научната достоверност на представените резултати, както и биха ограничили риска от прекомерна интерпретация на находките.

7. „Обсъждане“ и „Изводи“

В глава „Обсъждане“ следва по-задълбочено да бъде анализирано влиянието на потенциалните объркващи фактори върху плазмените концентрации на PTX3. Стойностите на биомаркера могат да бъдат повлияни от възрастта, пола, бъбречната функция, затлъстяването, захарния диабет, тютюнопушенето, сърдечната

недостатъчност, провежданата медикаментозна терапия и наличието на субклинично възпаление. Авторът основателно е приложил изключващи критерии за редица заболявания и състояния, способни да повишат концентрацията на PTX3, но този подход ограничава външната валидност и възможността резултатите да бъдат генерализирани към реалната полиморбидна популация с исхемична болест на сърцето. Това ограничение следва да бъде по-ясно подчертано както в обсъждането, така и при формулирането на изводите.

Не е доказана и независимостта на прогностичната стойност на PTX3 от провежданото лечение. Статиновата и антиангинозната терапия могат да повлияят едновременно върху ангинозната симптоматика, възпалителната активност и вероятността за последваща рехоспитализация. Поради това е необходимо по-подробно да бъдат представени видът, дозата и интензивността на липидопонижаващото и антиангинозното лечение, промените в терапевтичния режим при дехоспитализацията, както и придържането към предписаното лечение по време на проследяването. Без статистическа корекция за тези терапевтични фактори не може убедително да бъде отделен самостоятелният прогностичен принос на PTX3. Заключенията в тази насока следва да бъдат формулирани предпазливо и да подчертават асоциативния, а не причинно-следствения характер на установените зависимости.

8. „Ограничения на проучването“

Към посочените ограничения на проучването задължително следва да бъде добавена липсата на контролна група. Отсъствието на сравнителна група от здрави лица, пациенти без ангиографски доказана коронарна атеросклероза или пациенти с проведена реваскуларизация ограничава възможността да се оцени специфичността на установените концентрации на PTX3 за изследваната клинична популация. Дизайнът позволява анализ на взаимовръзките между показателите в рамките на кохортата, но не и категорични сравнения между различни клинични фенотипове.

9. Езикови, стилови и технически корекции

Необходима е окончателна езикова, стилова и техническа редакция на дисертационния труд. Препоръчвам да бъдат направени следните корекции:

- Заглавията на таблиците да бъдат разположени преди съответните таблици, а поясненията – непосредствено под тях.
- Не е необходимо всеки подраздел да започва на нова страница.
- Всички термини и означения да бъдат представени на български език или да бъдат пояснени при първата им употреба; например „средна стойност ± едно стандартно отклонение“ вместо самостоятелното означение „mean ± 1 SD“.
- Последователно да се използва терминът „пациенти“, а не „болни“.

- Употребата на „пентраксин 3“ и „PTX3“ да бъде унифицирана, като при първото споменаване се изписва пълното наименование, последвано от съкращението в скоби.
- Да се приложи единен формат за десетичните знаци, мерните единици, p-стойностите, доверителните интервали и статистическите съкращения.
- Да се избягва смесването на собствените резултати и тяхната интерпретация в едни и същи абзаци; резултатите следва да бъдат представени обективно в съответната глава, а тяхното тълкуване – в „Обсъждане“.
- Библиографията да бъде проверена за единен библиографски стил, дублирани източници, технически неточности и пълно съответствие между цитиранията в текста и списъка на литературните източници.

Отправените от мен забележки и препоръки имат препоръчителен характер. Те не намаляват научната и практическата стойност на дисертационния труд, а целят да подобрят неговата методологична прецизност, логическа структура и академично представяне. Посочените неточности могат да бъдат отстранени в процеса на окончателното редактиране преди представянето на дисертационния труд за официална защита.

Заключение:

Представеният от д-р Димитър Тихомиров Христов дисертационен труд е самостоятелна научна разработка по актуален и значим проблем, съдържаща оригинални научни и научно-приложни резултати. Докторантът демонстрира необходимата теоретична подготовка, умения за провеждане на клинично изследване, анализ и интерпретация на получените данни. Трудът отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПУРПНСЗАД в Медицински университет – Варна.

Това ми дава основание да гласувам с **положителен вот** за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по професионално направление 7.1. „Медицина“, докторска програма „Кардиология“, на **д-р Димитър Тихомиров Христов.**

Заличено на основание чл. 5, §1, б. „В“ от Регламент (ЕС) 2016/679

18.09.2026 г.

Подпи.....

/доц. д-р Стефан Найденов, д.м./