

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Бисер Кирилов Борисов, д. м.,
ръководител на Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“,
Медицински университет – Плевен,

относно дисертационният труд на д-р Борислав Иванов Игнатов, за придобиването на образователна и научна степен „Доктор“, професионално направление 7.1 „Медицина“, докторска програма „Патофизиология“, на тема:

„ПАТОГЕНЕТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА НЯКОИ БИОМАРКЕРИ ЗА ПРОГРЕСИЯТА НА ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ И АСОЦИИРАНИТЕ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ“.

Настоящата рецензия е изготвена на основание определянето ми за член на Научно жури със заповед №2382/28.08.2026 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен и решение на НЖ, на първото, неприсъствено заседание (Протокол №1/04.08.2026 г.).

Кратки биографични данни: д-р Борислав Иванов Игнатов е завършила Медицински университет – Плевен през 1994 г. (Диплома № 002963/1994 г.).

Понастоящем заема АД „Асистент“ към Сектор „Патофизиология“ на Катедра „Физиология и патофизиология“, МУ – Плевен.

Има призната специалности по:

1. „Вътрешни болести“, (Диплома №00164/2002 г.).
2. „Нефрология“, (Диплома №009738/2005 г.).
3. „Патофизиология“, (Диплома №025727/2022 г.).

Владее писмено и говоримо руски и английски език (ниво B2).

Темата на дисертационния труд е актуална предвид нарастващият дял на болни с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) в световен мащаб, надминаващо 10% от световното население. За България, съобщаваните данни за заболеваемостта от ХБЗ са над 13%, което показва актуалността на проучвания проблем. Недостатъчно изяснени са патогенетичните механизми както за основните етиологични единици, водещи до ХБЗ, а така също и скоростта на прогресията на самия синдром. Повечето от стандартно използваните биомаркери не отразяват динамиката на процеса, а ни правят бездейни наблюдатели на бавното влошаване на бъбречната функция.

Основната причина за смърт при пациентите с ХБЗ са сърдечно-съдовите заболявания, които се срещат до над 20 (двадесет) пъти по-често тук, отколкото сред

останалата популация и при млади хора, честотата нараства до сто пъти над тази при здравите индивиди .

Дисертационният труд е разработен в ясен, логично структуриран и методологично последователен вид, в обем, съответстващ на изискванията за образователната и научна степен „доктор“, като обхваща всички задължителни структурни елементи: „Използвани съкращения“ (2 стр.), „Въведение“ (2 стр.), „Литературен обзор“ (43 стр.), „Цел и задачи“ (2 стр.), „Материал и методи“ (8 стр.), „Резултати“ (28 стр.), „Обсъждане“ (15 стр.).

В библиографията са включени значителен брой литературни източници (361), като само един източник е на кирилица; преобладаващата част от тях са отпечатани в последните 10 години .

Оформлението на дисертационния труд е в пълно съответствие с изискванията на Правилника на Медицински университет – Плевен.

Дисертационният труд е написан във формат, който отговаря на термина „стандартна машинописна страница“, според действащият български държавен стандарт. Обемът на дисертационния труд е от 115 (сто и петнадесет) машинописни страници, изключвайки използваната литература.

Цитиранията са въвеждани в текста по един относително рядко използван вариант на Ванкувърската система за представяне, посредством използването на горен индекс.

Литературният обзор е изключително подробен, написан на четиридесет и три стандартни машинописни страници.

Представени са достатъчно ясно съвременните концепции за определението хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), класификацията на този синдром и най-честите етиологични причини за неговото възникване. Определено е понятието Кардио-ренален синдром, неговите четири типа и участието на сърцето и бъбреците във всеки един от тях. Изяснена е патогенезата на изразената съдова калцификация, характерна за ХБЗ и ролята на бъбрено-зависимата минерална костна болест със степента на съдовата склероза и развитието на исхемична сърдечна надостатъчност.

Акцентирано е върху факта, че рисковите фактори, характерни за останалата популация, не са толкова значими при тези болни. Тук особена тежест имат калциево-фосфорните нарушения, вторичният хиперпаратиреоидизъм, инфламаторното състояние, характерно за ХБЗ.

Представена е ролята на мастноразтворимите витамини Д и К в патогенезата на съдовите увреждания при пациенти с ХБЗ. Същевременно са представени маркери за

възпаление, характерни за ХБЗ и такива, прогнозиращи изразена съдова калцификация на хона на костната деминерализация.

Матриксен Гла-протеин (MGP), Неутрофил желатиназа асоцииран липокалин (NGAL), се представят като добри биомаркери за бъбречно увреждане и съдова калцификация.

Въз основа на обширния литературен обзор, дисертанта и неговите научни ръководители си поставят за **основната цел**: *„Целта на настоящия дисертационен труд е да се изследват серумните нива на некарбоксилирания матриксен Gla протеин (исMGP), неутрофилния желатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) и показателите на калциево-фосфорния метаболизъм, както и да се оцени тяхната диагностична и прогностична стойност като биомаркери за прогресията на бъбречната дисфункция и сърдечно-съдовия риск при пациенти в преддиализни стадии на ХБЗ“.*

За постигането на тази цел, д-р Борислав Игнатов се насочва върху цели **5 (пет) основни задачи**.

Подбрани са сто шестдесет и седем (167) участници, отговарящи на предварително определени критерии.

Изследванията бяха осъществени със средства по три научни проекта финансирани от Медицински университет – Плевен:

- Проект № 9/2020 год. „Проучване серумните нива на витамин К2 при пациенти с хронично бъбречно заболяване в преддиализен период“
- Проект №15/2023 год. „Минерален метаболизъм, биомаркери за възпаление и взаимовръзката им с витамин К2 статуса при пациенти с хронично бъбречно заболяване“
- Проект №12/2024 год. „Изследване ролята на липокалин-2 (LCN-2), матриксните металопротеинази-3, -8 (MMP-3, -8) и техните тъканни инхибитори-2, -3 (TIMP-2, -3), като биомаркери за оценка на бъбречната функция при пациенти с хронично бъбречно заболяване“

Проектите бяха одобрени от етичната комисия на МУ – Плевен.

Използваните методи са: клиничен, социологически, клинични, лабораторни и съвременен статистически анализ.

Данните от получените резултати са отлично онагледени в 22 (двадесет и две) фигури и 16 (шестнадесет) таблици с достатъчна информативност и резолюция.

Дисертационният труд е базиран на споменатите по-горе три научни проекта с включване на контролни групи, и е проведено при ограничен брой пациенти. Контролните групи са здрави индивиди.

Интересно е решението да бъдат разпределени в три подгрупи пациентите, според тяхната изчислена гломерулна филтрация, като в първа и втора група са включени пациенти с $eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Статистически анализ: Достоверността на получените резултати е доказана чрез прилагането на съвременни и адекватни методи за статистическа обработка. Използвани са подходящи непараметрични статистически тестове, корелационен, регресионен и ROC-curve анализ, които позволяват надеждна оценка на взаимовръзките между изследваните показатели и силата на тяхното рисково действие.

Обсъждането на резултатите е достатъчно обективно и самокритично, и максимално обективно отразява отношението на дисертанта към собственото проучване в светлината на данните от подобни проучвания в световната литература.

Уточнена е чувствителността и специфичността на всеки от посочените индекси/маркери, като предсказващи възникването/влошаването на ХБЗ и сърдечно-съдови заболявания.

В резултат на коректното изпълнение на огромния брой поставени задачи, дисертанта представя **5 (пет) извода**, които са ясно дефинирани, логични и добре структурирани.

Дисертационният труд завършва с общо десет оригинални и потвърдителски приноса, свързващи риска за развитието на атеросклероза с влошаването на бъбречната функция и степента на калциено-фосфорни нарушения.

Отрицателни бележки. Не е уточнено при колко от болните с $eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ има хистологична верификация на диагнозата. Последното се отразява върху данните, че във всичките проучвания, броят на пациентите с пиелонефрит като причина за ХБЗ превишава този на пациентите с хронични гломерулонефрити, което не кореспондира с литературните данни за разпространението на тези заболявания. Малко внимание е отделено на описанието на проведените ехокардиографски изследвания на част от пациентите.

Тези незначителни несъответствия обаче по никакъв начин не намаляват достойнствата на представения дисертационен труд и категорично не се отразяват върху крайните резултати и установените математически зависимости.

Данните, свързани с дисертационният труд са отразени в 3 (три) пълнотекстови научни публикации, една от които е в реферирано и индексирано списание и са изнесени на форуми като научни представяния.

Д-р Борислав Игнатов показва, че притежава достатъчно знания, качества да проведе проучване и да опише на достъпен научен език резултатите собствено научно проучване и да представи резултатите от него в медицински списания с високи изисквания към авторите.

Предвид гореизложеното, давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд на д-р Борислав Иванов Игнатов и приканвам останалите членове на Научното жури да ме подкрепят за присъждането му на ОНС „Доктор“ по научната специалност „Патофизиология“.

25.08. 2026 г.

гр. Плевен

Изготвил рецензията:

(проф. д-р Бисер К. Борисов, д. м.)

На основание чл.59 от ЗЗЛД

REVIEW

by Prof. Biser Kirilov Borisov, MD, PhD

Head of the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology,
Medical University – Pleven,

regarding the dissertation work of Borislav Ivanov Ignatov, MD, for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor", professional field 7.1 "Medicine", doctoral program "Pathophysiology", on the topic:

"PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF SOME BIOMARKERS FOR THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ASSOCIATED CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS".

This review was prepared on the basis of my appointment as a member of the Scientific Jury by order No. 2382/28.08.2026 of the Rector of the Medical University - Pleven and a decision of the Scientific Jury at the first, absentee meeting (Minutes No. 1/04.08.2026).

Brief biographical data: Borislav Ivanov Ignatov, MD graduated from the Medical University - Pleven in 1994 (Diploma No. 002963/1994).

Currently, he holds the position of Assistant at the Pathophysiology Sector of the Physiology and Pathophysiology Department, Medical University - Pleven.

He has recognized specialties in:

1. "Internal Medicine", (Diploma No. 00164/2002).
2. "Nephrology", (Diploma No. 009738/2005).
3. Pathophysiology, (Diploma No. 025727/2022).

Fluent in written and spoken Russian and English (level B2).

The topic of the dissertation is relevant given the increasing proportion of patients with chronic kidney disease (CKD) worldwide, exceeding 10% of the world's population. For Bulgaria, the reported data on the incidence of CKD are over 13%, which indicates the relevance of the

studied problem. The pathogenetic mechanisms for both the main etiological units leading to CKD, as well as the rate of progression of the syndrome itself, are insufficiently clarified. Most of the standard biomarkers used do not reflect the dynamics of the process, but make us passive observers of the slow deterioration of renal function.

The main cause of death in patients with CKD is cardiovascular diseases, which occur up to 20 (twenty) times more often here than among the rest of the population and in young people, the frequency increases up to a hundred times higher than that in healthy individuals.

The dissertation work is developed in a clear, logically structured and methodologically consistent form, in a volume corresponding to the requirements for the educational and scientific degree "doctor", covering all mandatory structural elements: "Abbreviations used" (2 pages), "Introduction" (2 pages), "Literature review" (43 pages), "Aim and objectives" (2 pages), "Material and methods" (8 pages), "Results" (28 pages), "Discussion" (15 pages).

The bibliography includes a significant number of literary sources (361), with only one source in Cyrillic; the majority of them were printed in the last 10 years.

The layout of the dissertation is in full compliance with the requirements of the Regulations of the Medical University - Pleven.

The dissertation is written in a format that corresponds to the term "standard typewritten page", according to the current Bulgarian state standard. The volume of the dissertation is 115 (one hundred and fifteen) typewritten pages, excluding the literature used.

Citations are entered in the text according to a relatively rarely used variant of the Vancouver system of presentation, using a superscript.

The literature review is extremely detailed, written on forty-three standard typewritten pages.

The modern concepts for the definition of chronic kidney disease (CKD), the classification of this syndrome and the most common etiological causes of its occurrence are presented quite clearly. The concept of Cardio-Renal Syndrome, its four types and the involvement of the heart and kidneys in each of them are defined. The pathogenesis of the pronounced vascular calcification characteristic of CKD and the role of kidney-dependent mineral bone disease with the degree of vascular sclerosis and the development of ischemic heart failure are clarified.

The fact that the risk factors characteristic of the rest of the population are not so significant in these patients is emphasized. Here, calcium-phosphorus disorders, secondary hyperparathyroidism, and the inflammatory state characteristic of CKD are of particular importance.

The role of fat-soluble vitamins D and K in the pathogenesis of vascular damage in patients with CKD is presented. At the same time, inflammatory markers characteristic of CKD and those predicting pronounced vascular calcification in the context of bone demineralization are presented.

Based on the extensive literature review, the dissertation candidate and his scientific supervisors set the following **main goal**: *"The aim of this dissertation work is to study the serum levels of uncarboxylated matrix Gla protein (ucMGP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and indicators of calcium-phosphorus metabolism, as well as to assess their diagnostic and prognostic value as biomarkers for the progression of renal dysfunction and cardiovascular risk in patients in predialysis stages of CKD."*

To achieve this goal, Borislav Ivanov Ignatov, MD focuses on **5 (five) main tasks**.

One hundred and sixty-seven (167) participants were selected, meeting predetermined criteria.

The research was carried out with funds from three scientific projects funded by the Medical University of Pleven:

- Project No. 9/2020 "Study of serum levels of vitamin K2 in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis period"
- Project No. 15/2023 "Mineral metabolism, biomarkers of inflammation and their relationship with vitamin K2 status in patients with chronic kidney disease"
- Project No. 12/2024 "Study of the role of lipocalin-2 (LCN-2), matrix metalloproteinases-3, -8 (MMP-3, -8) and their tissue inhibitors-2, -3 (TIMP-2, -3), as biomarkers for assessing renal function in patients with chronic kidney disease"

The projects were approved by the ethics committee of the Medical University of Pleven.

The methods used are: clinical, sociological, clinical, laboratory and modern statistical analysis.

The data from the obtained results are excellently illustrated in 22 (twenty-two) figures and 16 (sixteen) tables with sufficient informativeness and resolution.

The dissertation is based on the three scientific projects mentioned above with the inclusion of control groups, and was conducted with a limited number of patients. The control groups are healthy individuals.

The decision to distribute the patients into three subgroups according to their calculated glomerular filtration is interesting, with the first and second groups including patients with $eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Statistical analysis: The reliability of the obtained results has been proven through the application of modern and adequate methods for statistical processing. Appropriate non-parametric statistical tests, correlation, regression and ROC-curve analysis were used, which allow a reliable assessment of the relationships between the studied indicators and the strength of their risk effect.

The discussion of the results is sufficiently objective and self-critical, and reflects the dissertationist's attitude to his own study as objectively as possible in the light of data from similar studies in the world literature.

The sensitivity and specificity of each of the indicated indices/markers, as predictors of the occurrence/worsening of CKD and cardiovascular diseases, has been specified.

As a result of the correct execution of the huge number of tasks set, the dissertationist presents **5 (five) conclusions**, which are clearly defined, logical and well-structured.

The dissertation work ends with a total of ten original and confirmatory contributions, linking the risk of developing atherosclerosis with the deterioration of renal function and the degree of calcium-phosphorus disorders.

***Negative notes.** It is not specified in how many of the patients with $eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ there is histological verification of the diagnosis. The latter is reflected in the data that in all studies, the number of patients with pyelonephritis as a cause of CKD exceeds that of patients with chronic glomerulonephritis, which does not correspond to the literature data on the prevalence of*

these diseases. Little attention is paid to the description of the echocardiographic examinations performed on some of the patients.

However, these minor discrepancies in no way diminish the merits of the presented dissertation work and categorically do not affect the final results and the established mathematical dependencies.

The data related to the dissertation work are reflected in 3 (three) full-text scientific publications, one of which is in a refereed and indexed journal and have been presented at forums as scientific presentations.

Borislav Ignatov, MD shows that he has sufficient knowledge and qualities to conduct a study and describe the results of his own scientific study in an accessible scientific language and to present the results of it in medical journals with high requirements for authors.

Given the above, I give my **positive assessment** of the dissertation work of Borislav Ivanov Ignatov, MD and invite the other members of the Scientific Jury to support me in awarding him the ONS "Doctor" in the scientific specialty "Pathophysiology".

25.08. 2026

Pleven

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Prepared the review:

(Prof. Biser K. Borisov, MD, PhD)