

До Председателя на Научното жури
При Медицински университет – Плевен,
Назначено със заповед №2382/28.07.2026 г.
На Ректора на МУ – Плевен, по процедура
за защита на дисертационен труд за придобиване
на образователна и научна степен „ДОКТОР“
в катедра „Физиология и патофизиология“ на
МУ – Плевен с кандидат д-р Борислав Иванов Игнатов.

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Благой Иванов Маринов, д.м.

Ръководител Катедра по Патологична физиология, МУ – Пловдив

Относно: Конкурс за ОНС „ДОКТОР“ по професионално направление 7.1. "Медицина" и научна специалност "Патофизиология", за нуждите на Катедрата по Физиология и патофизиология на Медицински факултет при МУ-Плевен.

Кандидатът е представил цялата документация, необходима за изготвяне на рецензията, съобразно изискванията.

Декларирам, че нямам общи трудове с кандидата или какъвто и да е друг конфликт на интереси, свързан с настоящия конкурс.

1. Кратка биографична справка, творчески и професионален път.

Д-р Борислав Иванов Игнатов е роден на 18 август 1968 г. Неговият професионален път е пример за последователно съчетаване на клиничната практика с академично преподавателско и научноизследователско израстване. Д-р Игнатов завършва висшето си медицинско образование през 1994 г. в Медицински университет – Плевен. Изграждането му като медицински специалист преминава през три фундаментални медицински специалности, оформящи неговия солиден патофизиологичен и клиничен мироглед:

- През 2002 г. придобива специалност по „Вътрешни болести“, която му дава широк интернистичен поглед върху системната патология;

- През 2005 г. специализира **„Нефрология“** – област, превърнала се в основно направление на неговия практически и научен интерес;
- През 2022 г. защитава специалност по **„Патофизиология“**, с което закономерно осъществява стремежа си към фундаментално вникване в механизмите на заболяванията.

Клиничната си дейност д-р Игнатов започва непосредствено след дипломирането си като ординатор в Центъра по „Хемодиализа“ към МБАЛ „Христо Ботев“ – Враца (1994–1996 г.). В продължение на повече от две десетилетия (1996–2019 г.) той е ординатор в Клиниката по „Нефрология и диализа“ към УМБАЛ „Георги Странски“ – Плевен. От 2019 г. д-р Игнатов пренася този богат клиничен опит в МУ-Плевен като в периода 2019–2025 г. той е асистент в сектор „Патофизиология“ към Катедра „Физиология и патофизиология“, а от 2025 г. заема длъжността преподавател и административен асистент в същия сектор, където активно участва в обучението на студентите по медицина и в организационната дейност на катедрата.

Освен с владенето на английски и руски език, д-р Игнатов разполага с отлична математико-статистическа подготовка и опит при работа със специализиран софтуер (IBM SPSS Statistics, Statgraphics).

2. Актуалност на проблема

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) представлява фундаментален обществен и медицински проблем, засягащ над 10% от световното население и водещ до значителна преждевременна инвалидизация и смъртност. От патофизиологична гледна точка, ХБЗ отдавна е престанало да се разглежда единствено като органно-ограничена бъбречна дисфункция; то е системен съдов и метаболитен синдром, при който кардио-реналните взаимодействия оформят порочен кръг на взаимно усилващо се увреждане.

Ключовият проблем при ХБЗ се състои в субклиничното и безсимптомно протичане в ранните стадии, както и в изключителната хетерогенност на неговата прогресия и съпътстващата го съдова калцификация. В този контекст, търсенето, валидирането и въвеждането на надеждни, високочувствителни биомаркери за ранна тубулна и съдова увреда (като NGAL) и за инхибиране на ектопичната калцификация (като матриксния Gla-протеин – MGP) е изключително актуално научно направление.

3. Техническа реализация на дисертацията

Дисертационният труд съдържа 154 страници, от които: литературен обзор – 45 страници, клиничен контингент, материали и методи – 9 страници, собствени резултати – 29 страници, обсъждане 27 страници, изводи и приноси – 3 страници. Онагледен е с 16 таблици и 22 фигури. Библиографията включва 361 източника. Списък на публикациите и съобщенията, свързани с дисертационния труд – 2 стр.

4. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е оформен в съответствие с всички академични изисквания и съдържа класическите за една докторска дисертация раздели: Въведение, Литературен обзор, Цел, Задачи, Материали и методи, Резултати, Обсъждане, Изводи, Приноси и Библиография.

Литературният обзор демонстрира широка ерудиция и задълбочено познаване на патогенетичните механизми. Авторът проследява системно епидемиологията, класификацията (по KDOQI и KDIGO) и сложните хемодинамични, хуморални и метаболитни промени при ХБЗ. Особено внимание е обърнато на патогенезата на интималната и медиалната (склероза на Mönckeberg) артериална калцификация, калцифилаксията, ролята на възпалението, оксидативния стрес, калциево-фосфатната хомеостаза, оста FGF23-Klotho и „калциевия парадокс“, свързан с взаимодействията между витамини D и K. Детайлно са анализирани молекулярната структура, биосинтезата и биологичната роля на MGP и NGAL.

Целта е формулирана ясно и логично, произтичаща пряко от направения анализ в обзора, а задачите са адекватни за изпълнението ѝ.

Методологията включва съвременни клинични, антропометрични, биохимични, имунологични (ELISA, ECLIA) и математико-статистически методи, осигуряващи висока достоверност на получените резултати.

Получените от д-р Игнатов **резултати** обогатяват съществуващите патофизиологични концепции в няколко важни направления:

1. Минерален метаболизъм и сърдечно-съдов риск (Ca $\times$ P/eGFR): Авторът задълбочено проучва ограниченията на традиционните статични показатели

като калциево-фосфатния (Ca×P) продукт. Въвеждането и оценката на интегрирани показатели (като съотношението Ca×P/eGFR) позволяват много по-прецизна стратификация на риска от съдова калцификация и сърдечно-съдови инциденти спрямо етапа на бъбречна дисфункция.

2. Роля на некарбоксилирания MGP (ucMGP): Изследването потвърждава, че акумулирането на неактивни (некарбоксилирани) форми на MGP е пряк индикатор за функционален дефицит на витамин K2 и отслабена ендогенна защита срещу съдова калцификация. Натрупването на ucMGP корелира с маркерната тежест на ХБЗ и повишения сърдечно-съдов риск.
3. NGAL като биомаркер за тубулна увреда, възпаление и ранна диагноза: Данните убедително показва, че NGAL превъзхожда традиционните маркери (като серумния креатинин) при ранната детекция на тубулно-интерстициално увреждане. Установената корелация с проинфламаторни маркери (hs-CRP, IL-6) потвърждава ролята му на интегративен индикатор за възпалително-медираната прогресия на ХБЗ и кардио-реналните усложнения.

Обсъждането на резултатите е проведено с патофизиологична зрялост, като получените данни са съпоставени критично с водещите световни проучвания. Интерпретират се получените данни и се прави сравнителна съпоставка с различни литературни източници. Подчертава се необходимостта от мултидисциплинарен подход при установяването и третирането на хроничните бъбречни заболявания.

Дисертантът е извел 5 **извода** в отговор на поставените 5 задачи. Изводите са точни и изчерпателни.

Разработеният дисертационен труд има приноси с научен, научно-приложен и потвърдителен характер, а именно:

- Въведено е съотношението Ca×P/eGFR като интегративен показател за минерални нарушения и бъбречна дисфункция, като се установява пряката му връзка със сърдечно-съдовия риск.
- Разработена шестстепенна скала за стратификация на риска въз основа на съотношението Ca×P/eGFR, позволяваща категоризиране на пациентите от много нисък до изключително висок риск.

- Установено е, че комбинираните биомаркери ucMGP/eGFR и Ca×P/eGFR демонстрират по-висока точност при стратификацията на сърдечно-съдовия риск от самостоятелното им прилагане.
- Демонстрирано е, че ucMGP е маркер, асоцииран предимно със съдовата патология, пола и възрастта и няма пряка връзка със степента на бъбречното увреждане.
- Проведено е комплексно изследване, интегриращо биомаркери на съдова калцификация (ucMGP), тубулно увреждане (NGAL), възпаление (hsCRP, IL-6) и нарушения в минералния метаболизъм при пациенти в преддиализни стадии (G1–G4) на ХБЗ.
- Установено е, че NGAL се повишава още в ранните (субклинични) стадии на ХБЗ при запазена бъбречна функция ($eGFR \geq 90 \text{ mL/min}$), което го определя като ултрананен биомаркер за бъбречно увреждане.
- Потвърдена е връзката между нарушенията в калциево-фосфорния метаболизъм и повишения сърдечно-съдов риск при пациенти с ХБЗ.
- Потвърдена е асоциацията между повишените серумни нива на ucMGP и наличието на сърдечно-съдови заболявания, което подкрепи ролята му като биомаркер за сърдечно-съдовия риск.
- Потвърдено е, че серумните нива на NGAL нарастват с прогресията на бъбречното увреждане и корелират с класическите показатели на бъбречната функция.
- Потвърдена е връзката между NGAL, системното възпаление и нарушенията в минералния метаболизъм при ХБЗ.

Авторефератът (50 стр.) отговаря на изискванията и съдържа всички основни данни и изводи от дисертацията, като в същото време е добре онагледен и изпълнен от типографска гледна точка.

5. Публикационна активност:

Свързаната с дисертационния труд публикационна активност възлиза на 3 реални публикации, от които 1 е в списание индексирано в Scopus. Всички трудове са

публикувани на английски език. Д-р Игнатов е 1-ви автор в 2 от посочените трудове, което свидетелства, че тези проучвания са лично дело на дисертанта. Получените резултати са докладвани на 9 международни и национални научни форуми. Д-р Игнатов е взел участие и в четири вътреуниверситетски научни проекти, които са инициирани в Катедрата по физиология и патофизиология на МУ-Плевен и касаят пряко тематиката на дисертационната разработка, а резултатите от тях са пряко интегрирани в нея.

Заключение

Дисертационният труд на **д-р Борислав Игнатов** разкрива много добре професионалните му и изследователски качества, както и умението му да работи в мултидисциплинарни научни колективи в името на по добрата диагностика на хроничните бъбречни заболявания и техните коморбидности, както и за приложението на тези знания в бъдещата клинична практика. Разработката представлява лично дело на автора и е очевидно, че е плод на дългогодишен труд.

Считам, че представеният ми дисертационен труд **„ПАТОГЕНЕТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА НЯКОИ БИОМАРКЕРИ ЗА ПРОГРЕСИЯТА НА ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ И АСОЦИИРАНИТЕ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ“** отговаря на изискванията на ЗВО, Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и на Правилника на МУ – Плевен за придобиване на образователна и научна степен **„ДОКТОР“**

18.08.2026 год.

гр. Пловдив

Подпис:...

На основание чл.59 от ЗЗЛД

(Проф. д-р Благой Маринов, д.м.)

To the Chairman of the Scientific Jury
At the Medical University – Pleven,
Appointed by order No. 2382/28.07.2026 .
Of The Rector of MU - Pleven, according to procedure
for defense of a dissertation for the acquisition
of the educational and scientific degree "DOCTOR"
in the Department of Physiology and Pathophysiology of
MU - Pleven with a candidate Dr. Borislav Ivanov Ignatov.

REVIEW

By Prof. Dr. Blagoy Ivanov Marinov, MD.

Head of the Department of Pathophysiology, Medical University of Plovdiv

Subject : Competition for the educational and scientific degree "DOCTOR" in the professional field 7.1. "Medicine" and the scientific specialty " Pathophysiology ", for the needs of the Department of Physiology and Pathophysiology of the Faculty of Medicine at MU- Pleven.

The candidate has submitted all documentation necessary for the preparation of the review, in accordance with the requirements.

I declare that I have no joint works with the candidate or any other conflict of interest related to this competition.

1. Biographical notes, creative and professional path.

Dr. Borislav Ivanov Ignatov was born on August 18, 1968. His professional path is an example of a consistent combination of clinical practice with academic teaching and research growth. Dr. Ignatov completed his higher medical education in 1994 at the Medical University of Pleven. His development as a medical specialist goes through three fundamental medical specialties, shaping his solid pathophysiological and clinical worldview:

- In 2002, he acquired a specialty in " **Internal Medicine** ", which gave him a broad internist perspective on systemic pathology;
- In 2005, he specialized in " **Nephrology** " - a field that has become the main direction of his practical and scientific interest;

- In 2022, he defended his specialty in "**Pathophysiology**", thereby naturally realizing his aspiration for fundamental insight into the mechanisms of diseases.

Dr. Ignatov began his clinical activity immediately after graduation as a resident at the Hemodialysis Center at the Hristo Botev Hospital - Vratsa (1994–1996). For more than two decades (1996–2019), he was a resident at the Nephrology and Dialysis Clinic at the Georgi Stranski University Hospital - Pleven. Since 2019, Dr. Ignatov has been bringing this rich clinical experience to the Medical University of Pleven, where in the period 2019–2025 he has been an assistant professor in the Pathophysiology sector at the Department of Physiology and Pathophysiology, and since 2025 he has held the position of lecturer and administrative assistant in the same sector, where he actively participates in the training of medical students and in the organizational activities of the department.

In addition to his proficiency in English and Russian, Dr. Ignatov has excellent mathematical and statistical training and experience working with specialized software (IBM SPSS Statistics, Statgraphics).

2. Relevance of the problem

Chronic kidney disease (CKD) is a fundamental societal and medical problem, affecting over 10% of the world's population and leading to significant premature disability and mortality. From a pathophysiological perspective, CKD has long ceased to be considered solely as an organ-limited renal dysfunction; it is a systemic vascular and metabolic syndrome in which cardio-renal interactions form a vicious cycle of mutually reinforcing damage.

The key problem in CKD lies in the subclinical and asymptomatic course in the early stages, as well as in the extreme heterogeneity of its progression and the accompanying vascular calcification. In this context, the search, validation and introduction of reliable, highly sensitive biomarkers for early tubular and vascular damage (such as NGAL) and for inhibition of ectopic calcification (such as matrix Gla-protein – MGP) is an extremely relevant scientific direction.

3. Technical implementation of the dissertation

The dissertation contains 154 pages, of which: literature review – 45 pages, clinical contingent, materials and methods – 9 pages, own results – 29 pages, discussion 27 pages, conclusions and contributions – 3 pages. It is illustrated with 16 tables and 22 figures. The

bibliography includes 361 sources. List of publications and communications related to the dissertation – 2 pages.

4. Structure of the dissertation

The dissertation is structured in accordance with all academic requirements and contains the classic sections for a doctoral dissertation: Introduction, Literature Review, Aim, Objectives, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Contributions and Bibliography.

The literature review demonstrates broad erudition and in-depth knowledge of pathogenetic mechanisms. The author systematically follows the epidemiology, classification (according to KDOQI and KDIGO) and complex hemodynamic, humoral and metabolic changes in CKD. Particular attention is paid to the pathogenesis of intimal and medial (Mönckeberg's sclerosis) arterial calcification, calciphylaxis, the role of inflammation, oxidative stress, calcium-phosphate homeostasis, the FGF23-Klotho axis and the "calcium paradox" associated with the interactions between vitamins D and K. The molecular structure, biosynthesis and biological role of MGP and NGAL are analyzed in detail.

The goal is formulated clearly and logically, resulting directly from the analysis made in the overview, and the tasks are adequate for its implementation.

The methodology includes modern clinical, anthropometric, biochemical, immunological (ELISA, ECLIA) and mathematical-statistical methods, ensuring high reliability of the results obtained.

The results obtained by Dr. Ignatov enrich the existing pathophysiological concepts in several important directions:

1. Mineral metabolism and cardiovascular risk (Ca $\times$ P/eGFR): The author thoroughly explores the limitations of traditional static measures such as the calcium-phosphate (Ca $\times$ P) product. The introduction and evaluation of integrated measures (such as the Ca $\times$ P/eGFR ratio) allow for much more precise stratification of the risk of vascular calcification and cardiovascular events according to the stage of renal dysfunction.

2. Role of uncarboxylated MGP (ucMGP): The study confirms that the accumulation of inactive (uncarboxylated) forms of MGP is a direct indicator of functional vitamin K2 deficiency and weakened endogenous defense against vascular calcification. Accumulation of ucMGP correlates with marker severity of CKD and increased cardiovascular risk.
3. NGAL as a biomarker for tubular injury, inflammation and early diagnosis: The data convincingly show that NGAL is superior to traditional markers (such as serum creatinine) in the early detection of tubulointerstitial injury. The established correlation with proinflammatory markers (hs-CRP, IL-6) confirms its role as an integrative indicator of the inflammation-mediated progression of CKD and cardio-renal complications.

The discussion of the results is conducted with pathophysiological maturity, and the obtained data are critically compared with the leading world studies. The obtained data are interpreted and a comparative comparison is made with various literary sources. The need for a multidisciplinary approach in the identification and treatment of chronic kidney diseases is emphasized.

The dissertation candidate has drawn 5 **conclusions** in response to the 5 tasks set. The conclusions are accurate and comprehensive.

The present dissertation has contributions of a scientific, scientifically applied and confirmatory nature, namely:

- The Ca×P/eGFR ratio was introduced as an integrative indicator of mineral disorders and renal dysfunction, establishing its direct relationship with cardiovascular risk.
- risk stratification scale based on the Ca×P/eGFR ratio has been developed , allowing for categorization of patients from very low to extremely high risk.
- It has been established that the combined biomarkers ucMGP/eGFR and Ca×P/eGFR demonstrate higher accuracy in cardiovascular risk stratification than their individual application .
- It has been demonstrated that ucMGP is a marker associated primarily with vascular pathology, gender, and age and has no direct relationship with the degree of renal impairment.

- A comprehensive study was conducted, integrating biomarkers of vascular calcification (ucMGP), tubular damage (NGAL), inflammation (hsCRP, IL-6), and disorders of mineral metabolism in patients in predialysis stages (G1–G4) of CKD.
- It has been found that NGAL is elevated even in the early (subclinical) stages of CKD with preserved renal function (i.e. GFR $\geq$ 90 mL/min), which defines it as an ultra-early biomarker for renal damage.
- The relationship between disorders in calcium-phosphorus metabolism and increased cardiovascular risk in patients with CKD has been confirmed.
- The association between elevated serum levels of ucMGP and the presence of cardiovascular disease was confirmed, supporting its role as a biomarker for cardiovascular risk.
- It has been confirmed that serum NGAL levels increase with the progression of renal damage and correlate with classical indicators of renal function.
- The relationship between NGAL, systemic inflammation, and disorders in mineral metabolism in CKD has been confirmed.

The synopsis of the dissertation (50 pages) meets the requirements and contains all the basic data and conclusions from the dissertation, while at the same time being well illustrated and executed from a typographical point of view.

5. Publication activity:

The publication activity related to the dissertation work amounts to 3 real publications, of which 1 is in a journal indexed in Scopus . All works are published in English. Dr. Ignatov is the 1st author in 2 of the mentioned works, which testifies that these studies are the personal work of the dissertation candidate. The obtained results have been reported at 9 international and national scientific forums. Dr. Ignatov has also participated in four intra-university scientific projects, which were initiated in the Department of Physiology and Pathophysiology of MU-Pleven and directly concern the topic of the dissertation work, and their results are directly integrated into it.

Conclusion

The dissertation work of **Dr. Borislav Ignatov** reveals very well his professional and research qualities, as well as his ability to work in multidisciplinary scientific teams for the sake of better diagnostics of chronic kidney diseases and their comorbidities, as well as for the application of this knowledge in future clinical practice. The development is a personal work of the author and it is obvious that it is the fruit of many years of work.

I believe that my submitted dissertation " **PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF SOME BIOMARKERS FOR THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ASSOCIATED CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS** " meets the requirements of the Higher Education Act, the Act on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for its implementation, as well as the Regulations of the Medical University - Pleven for the acquisition of the educational and scientific degree " **DOCTOR** "

18.08.2026.

Plovdiv

Signature:.. **На основание чл.59 от ЗЗЛД**
(Prof. Dr. Blagoy Marinov, MD)