

До Председателя на Научното жури
При Медицински университет – Плевен,
Назначено със заповед №2382/28.07.2026 г.
На Ректора на МУ – Плевен

Становище

От доц. д-р Стоилка Мандаджиева, дм
катедра Патологична физиология при Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

по процедура за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“
на д-р Борислав Иванов Игнатов, докторант на самостоятелна подготовка
в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт;
професионално направление 7.1. "Медицина";
научна специалност "Патофизиология"

Тема на дисертационния труд:

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

Научен ръководител:
Доц. д-р Красимир Костов Гинев, дм

Общо представяне на процедурата

Д-р Борислав Иванов Игнатов е представил пълен комплект от документи, съгласно изискванията на МУ – Плевен и е отчислен с право на защита със заповед на Ректора на МУ-Плевен (№149/12. 01. 2026 г.)

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

Представеният дисертационен труд е с обем от 154 страници, структуриран е съгласно изискванията и е спазеното съотношението между отделните части: литературен обзор, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи и приноси. Онагледяването на данните е представено с 22 фигури и 16 таблици. Използваните литературни източници са 361, цитирани коректно в книгописа.

Кратки биографични данни и професионално развитие

Д-р Игнатов е асистент в сектор „Патофизиология“ към Катедра „Физиология и патофизиология“ в периода 2019–2025 г., а от 2025 г. заема длъжността преподавател и административен асистент в същия сектор.

Той завършва висшето си образование по медицина през 1994 г. в Медицински университет – Плевен като последователно придобива специалност по „Вътрешни болести“ през 2002 г., специализира „Нефрология“ и от 2005 г. е специалист и защитава специалност по „Патофизиология“ през 2022 г.

Клиничната му дейност започва като ординатор в Центъра по „Хемодиализа“ към МБАЛ „Христо Ботев“ – Враца (1994–1996 г.), а в последствие за периода 1996–2019 г. той е ординатор в Клиниката по „Нефрология и диализа“ към УМБАЛ „Георги Странски“ – Плевен.

Личните умения и компетенции на д-р Игнатов включват както владение на английски и руски език, така и техническа подготовка и опит при работа със специализиран софтуер (IBM SPSS Statistics, Statgraphics).

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд поставя актуален и дискусатилен проблем, свързан с хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), което се характеризира с маскирано протичане и нееднородна клинична картина, комплексна и сложна патофизиология и разнообразие от лабораторни находки в зависимост от тежестта.

Изградените работни хипотези са свързани с нарушенията в минералния метаболизъм при тези пациенти, като се асоциират с повишен сърдечно-съдов риск именно поради съдова калцификация и структурни съдови промени. В същото време серумните нива на ucMGP допълнително се асоциират с нарушения минерален метаболизъм и могат да бъдат използвани като индикатор за повишен сърдечно-съдов риск. В допълнение серумните нива на NGAL – чувствителен биомаркер, който отразява степента на тубулното увреждане и е свързан със системното възпаление при пациенти с ХБЗ, може да допринесе за разкриването както на сигнификантна зависимост с показателите на бъбречната функция (креатинин, eGFR), така и с възможностите за ранна диагностика и подобрена прогноза при пациентите.

Поставените във връзка с разработването на дисертационния труд цел и задачи са ясно формулирани и солидно обосновани в детайлно представения литературен обзор. Формираните 5 основни задачи правят възможна комплексната оценка както относно сформираните групи пациенти, така и по

отношение на основните изследвани показатели и тяхната диагностична и прогностична стойност.

Използваните методи включват различни съвременни клинични, антропометрични, социологически методи, както и лабораторни изследвания - биохимични, имунологични (ELISA, ECLIA) и математико-статистически методи, чрез които се осигурява висока достоверност на получените резултати.

Получените резултати при изпълнението на поставените основни задачи могат да бъдат обобщени в няколко основни насоки:

Минерален метаболизъм и сърдечно-съдов риск, както и оценка на индивидуалния сърдечно-съдов риск чрез използването на $(Ca \times P/eGFR)$, чрез които са проучени както стандартните показатели като калциево-фосфатния $(Ca \times P)$ продукт, така и ефекта от въвеждането и оценката на интегрирани показатели (като съотношението $Ca \times P/eGFR$). Комплексните показатели разкриват потенциалната връзка на риска от съдова калцификация и сърдечно-съдови инциденти спрямо етапа на бъбречна дисфункция, но също правят възможна оценката на диагностичната им способност чрез ROC анализ с добра дискриминационна способност.

Значение на некарбоксилирания MGP (ucMGP) като биомаркер за сърдечно-съдов риск потвърждава, че повишените нива на ucMGP са асоциирани с наличието на сърдечно-съдови заболявания, както в общата популация, така и в групите със и без ХБЗ, което подкрепя ролята на ucMGP като потенциален биомаркер за сърдечно-съдов риск. В допълнение приложеният ROC анализ за ucMGP и за ucMGP/eGFR показва по-добра диагностична стойност за сърдечно-съдов риск за комплексния показател.

NGAL като биомаркер за тубулна увреда, хронично възпаление и прогресия на ХБЗ – NGAL превъзхожда традиционните маркери (като серумния креатинин) при ранна бъбречна увреда, а ROC анализа на NGAL, приложен по отношение на ранно установяване на тубулна увреда демонстрира отлична дискриминационна способност за разграничаване на стадий G1 спрямо контролна група. Наред с това е налице корелация с проинфламаторни маркери (hs-CRP, IL-6) и това потвърждава ролята му на интегративен индикатор за възпалително-медираната прогресия на ХБЗ и кардио-реналните усложнения.

Обсъждането включва интерпретация на получените данни и сравнението им с водещите световни проучвания, цитирани в литературната справка. Основен акцент е поставен на оценка на сърдечно-съдовия риск чрез интегративни индекси като $Ca \times P/eGFR$, молекулни биомаркери и най-вече комбинираният показател ucMGP/eGFR, отразяващи процесите на съдовата калцификация и минералния дисбаланс при пациенти с ХБЗ. Разкрит е също потенциала на NGAL като

чувствителен биомаркер за ранно тубулно увреждане и прогресия на ХБЗ. И не на последно място е изтъкната необходимостта от мултидисциплинарен подход при установяването и третирането на хроничните бъбречни заболявания.

В секция изводи в отговор на поставените 5 задачи са посочени конкретно и ясно 5 основни извода.

Приемам формулираните приноси с оригинален научен, научно-приложен и потвърдителен характер.

Авторефератът включва 50 страници и съдържа всички основни данни и изводи от дисертацията, като в същото време е онагледен с всички фигури и таблици. Спазени са изискванията, посочени в нормативните документи на МУ – Плевен.

По темата на дисертационния труд д-р Борислав Игнатов е представил 3 публикации, в две от които е първи автор. Посочени са и 9 участия в международни и национални научни форуми. Д-р Игнатов е представил авторска справка за участие в четири вътреуниверситетски научни проекти, пряко свързани с темата на дисертацията.

Заключение

Обобщената ми оценка на представеният дисертационен труд „ПАТОГЕНЕТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА НЯКОИ БИОМАРКЕРИ ЗА ПРОГРЕСИЯТА НА ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ И АСОЦИИРАНИТЕ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ“, автореферат, обобщени изводи и оригинални и потвърдителни приноси е положителна.

Д-р Борислав Игнатов показва отлично познаване на проблема, а професионалните му качества и уменията му на изграден специалист правят анализа на разработената тема задълбочен и комплексен. Получените резултати представляват собствена разработка, като личи вещината и задълбочените познания в патологията на хроничните бъбречни заболявания. Тези резултати отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България(ЗРАСРБ), Правилника за прилагането му, както и Правилника на МУ-Плевен.

Позовавайки се на всичко написано дотук, убедено давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд „ПАТОГЕНЕТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА НЯКОИ БИОМАРКЕРИ ЗА ПРОГРЕСИЯТА НА ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ И АСОЦИИРАНИТЕ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ“, като препоръчвам на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ на д-р Борислав Иванов Игнатов.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

25.08.2026 год.
гр. Пловдив

Подпис:.....
(доц. д-р Стоилка Мандаджиева, дм)

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

Opinion

By Assoc. Prof. Stoilka Mandadzhieva, MD, PhD

Department of Pathological Physiology at the Faculty of Medicine,
Medical University - Plovdiv

under the procedure for awarding the educational and scientific degree "DOCTOR" to
Dr. Borislav Ivanov Ignatov, PhD student of independent training
in the field of higher education 7. Health and sports;
Professional field 7.1. "Medicine";
scientific specialty "Pathophysiology"

Topic of the dissertation:

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

Scientific supervisor:

Assoc. Prof. Krasimir Kostov Ginev, MD, PhD

General presentation of the procedure

Borislav Ivanov Ignatov MD has submitted a full set of documents in accordance with the requirements of MU – Pleven and has been deregistered with the right to defend his dissertation by order of the Rector of MU-Pleven (No. 149/12. 01. 2026)

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

The presented dissertation has a volume of 154 pages, it is structured according to the requirements and the ratio between the different parts is observed: literature review, materials and methods, results, discussion, conclusions and contributions. The illustration of the data is presented with 22 figures and 16 tables. The literary sources used are 361, cited correctly in the bibliography.

Brief curriculum vitae and professional development

Dr. Ignatov is an assistant professor in the Pathophysiology Section at the Department of Physiology and Pathophysiology in the period 2019-2025, and since 2025 he has held the position of lecturer and administrative assistant in the same section.

He graduated in medicine in 1994 from the Medical University - Pleven and successively acquired a specialty in "Internal Medicine" in 2002, specialized in "Nephrology" and since 2005 has been a specialist and defended a specialty in "Pathophysiology" in 2022.

His clinical activity began as a resident at the Hemodialysis Center at the Hristo Botev Hospital - Vratsa (1994-1996), and subsequently for the period 1996-2019 he was an intern at the Nephrology and Dialysis Clinic at the University Hospital "Georgi Stranski" - Pleven.

Dr. Ignatov's personal skills and competencies include both knowledge of English and Russian, as well as technical training and experience in working with specialized software (IBM SPSS Statistics, Statgraphics).

Relevance and significance of the dissertation

The topic of the dissertation poses an actual and debatable problem related to chronic kidney disease (CKD), which is characterized by a masked course and a heterogeneous clinical picture, complex pathophysiology and a variety of laboratory findings depending on the severity.

The developed working hypotheses are related to disorders in mineral metabolism in these patients, and are associated with an increased cardiovascular risk precisely due to vascular calcification and structural vascular changes. At the same time, serum ucMGP levels are additionally associated with impaired mineral metabolism and can be used as an indicator of increased cardiovascular risk. In addition, serum levels of NGAL – a sensitive biomarker that reflects the extent of tubular damage and is associated with systemic inflammation in patients with CKD – can contribute to the detection of both a significant relationship with renal function indicators (creatinine, eGFR) and with the possibilities for early diagnosis and improved prognosis in patients.

The aim and tasks in connection with the dissertation are clearly formulated and solidly substantiated in the detailed literature review. The stated 5 main tasks make it possible to make a comprehensive assessment both in terms of the groups of patients and in terms of the main studied indicators and their diagnostic and prognostic value.

The methods used include various modern clinical, anthropometric, sociological methods, as well as laboratory tests - biochemical, immunological (ELISA, ECLIA) and mathematical-statistical methods, which ensure high reliability of the results obtained.

The results obtained in the implementation of the assigned main tasks can be summarized in several main directions:

Mineral metabolism and cardiovascular risk, as well as assessment of individual cardiovascular risk through the use of (Ca $\times$ P/eGFR), through which both standard indicators such as the calcium phosphate (Ca $\times$ P) product and the effect of the introduction and evaluation of integrated indicators (such as the Ca $\times$ P/eGFR ratio) were studied. The complex indicators reveal the potential relationship of the risk of vascular calcification and cardiovascular accidents to the stage of renal dysfunction, but also make it possible to assess their diagnostic ability by ROC analysis with good discriminating ability.

The importance of non-carboxylated MGP (ucMGP) as a biomarker of cardiovascular risk confirms that elevated ucMGP levels are associated with the presence of cardiovascular disease, both in the general population and in the CKD and non-CKD groups, supporting the role of ucMGP as a potential biomarker of cardiovascular risk. In addition, the applied ROC analysis for ucMGP and for ucMGP/eGFR showed a better diagnostic value for cardiovascular risk for the complex indicator.

NGAL as a biomarker of tubular injury, chronic inflammation and progression of CKD – NGAL is superior to traditional markers (such as serum creatinine) in early renal injury, and the ROC analysis of NGAL applied to early detection of tubular injury demonstrates excellent discriminatory ability to distinguish stage G1 from a control group. In addition, there is a correlation with pro-inflammatory markers (hs-CRP, IL-6) and this confirms its role as an integrative indicator of inflammatory-mediated progression of CKD and cardio-renal complications.

The discussion includes an interpretation of the data obtained and their comparison with the world's leading studies cited in the literature reference. The main emphasis is placed on the assessment of cardiovascular risk through integrative indices such as Ca $\times$ P/eGFR, molecular biomarkers and especially the combined indicator ucMGP/eGFR, reflecting the processes of vascular calcification and mineral imbalance in patients with CKD. The potential of NGAL as a sensitive biomarker for early tubular injury and progression of CKD has also been revealed. Last but not least, the need for a multidisciplinary approach to the detection and treatment of chronic kidney diseases is highlighted.

In the Conclusions section in response to the 5 tasks set, 5 main conclusions are specified specifically and clearly.

I accept the formulated contributions of an original scientific, scientifically applied and confirmatory nature.

The abstract includes 50 pages and contains all the main data and conclusions from the dissertation, while at the same time it is illustrated with all figures and tables.

The requirements specified in the normative documents of the Medical University - Pleven have been complied with.

On the topic of his dissertation, Dr. Borislav Ignatov has presented 3 publications, in two of which he is the first author. 9 participations in international and national scientific forums are also indicated. Dr. Ignatov has presented an author's report for participation in four intra-university research projects, directly related to the topic of the dissertation.

Conclusion

My Summary Assessment of the Presented Dissertation "PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF SOME BIOMARKERS FOR THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ASSOCIATED CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS", abstract, summarized conclusions and original and confirmatory contributions is positive.

Dr. Borislav Ignatov shows excellent knowledge of the problem, and his professional qualities and skills as an established specialist make the analysis of the developed topic in-depth and complex. The results obtained are his own development, demonstrating the skill and in-depth knowledge in the pathology of chronic kidney diseases. These results meet all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (RASDB), the Regulations for its implementation, as well as the Regulations of MU-Pleven.

Referring to everything written so far, I confidently give my **Positive assessment** of the dissertation "PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF SOME BIOMARKERS FOR THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ASSOCIATED CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS", recommending that the respected scientific jury vote in favour of awarding the Educational and scientific degree "DOCTOR" of Dr. Borislav Ivanov Ignatov.

25.08.2026
Plovdiv

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Signed:.....
(Assoc. Prof. Stoilka Mandadzhieva, MD, PhD)