

До председателя на Научно жури
определено със заповед на Директора
на Института по микробиология
„Стефан Ангелов” при БАН
№ I – 62/17.05.2019

СТАНОВИЩЕ

от чл.-кор. Христо Миладинов Найденски, д-р от Института по микробиология „Стефан Ангелов” при БАН (ИМикБ) върху дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност Вирусология с шифър 01.06.13, Професионално направление 4.3. – Биологични науки

Автор на дисертационния труд: Аделина Маринова Стоянова, редовен докторант от департамента по Вирусология при ИМикБ, с научен ръководител академик проф. д-р Ангел С. Гълъбов, д-р

Тема на дисертационния труд: „Високоэффективна комбинация от анти-ентеровирусни инхибитори при експериментални инфекции с коксаки В вируси”

Декларирам, че не съществуват условия за конфликт на интереси между мен и авторът на дисертационния труд по смисъла на параграф 1, точки 2а, 3, 4 и 5 от ДР на ЗРАСРБ.

Коксаки В вирусите са повсеместно разпространени в околната среда и принадлежат към човешките ентеровируси (заедно с ЕСНО-вирусите и ентеровирусите тип 68-71). Те са отговорни за редица патологични състояния, съпроводени със стомашно-чревни разстройства, симптоматика от страна на горните дихателни пътища (ринити, синусити, летен грип и др.),

сърдечно-съдовата система (миокардит, перикардит), ЦНС (асептичен менингит, менингоенцефалит, полиомиелит) и др. Употребата на имуноглобулини, плеконарил и покпапавир при тежко протичащите инфекции е с променлив успех и определят едната от насоките за борба с тези инфекции, а именно разработването и прилагането на ефективни ваксини. Липсата на одобрена специфична терапия за тези инфекции и клинични състояния, и провежданото в повечето случаи симптоматично лечение определят втората насока и насочват усилията на много изследователи към търсенето на нови антивирусни агенти и/или техни комбинация, което обуславя и актуалността на представения дисертационен труд. В него докторантката си поставя амбициозната задача да разработи терапевтичен курс с последователно редуващо се прилагане (САА) на анти-ентеровирусни съединения с различен механизъм на действие и паралелно да охарактеризира ефективността на този курс с оглед преодоляване на лекарствената резистентност при експериментални инфекции с коксаки В вируси.

В нашата страна, предходни мащабни проучвания в областта на експерименталната химиотерапия на ентеровирусните инфекции са правени от групата на акад. Гълъбов, която въвежда нов, високоефективен подход за прилагане на антивирали при третиране на подобни инфекции при мишки. Предложеният от асистент Стоянова подход обаче се различава от стандартното едновременно прилагане на субстанциите и се изразява в последователно редуващо се прилагане на комбинация от ентеровирусни инхибитори с различен механизъм на действие (САА курс). Изследвани са двойни и тройни комбинации по САА схема, като за комбинациите P+M (плеконарил+MDL-860) и M+O (MDL-860+оксоглауцин) ефекта е адитивен, а за комбинациите P+O и M+G (гванидин хидрохлорид) – синергичен спрямо коксаки вирус В1 (CV B1) инфекцията. Срещу CV B3/Woodruff ифекцията, всички комбинации показват синергичен ефект, с изключение на

комбинацията P+O, където ефекта е адитивен. Подчертан протективен ефект се доказва и след приложението на тройни комбинации от PGO (плеконарил/гванидин хидрохлорид/оксоглауцин) и PMO (плеконарил/MDL-860/оксоглауцин) по САА схемата по отношение на експериментални инфекции със CV B1 и CV B3 в новородени мишки. Проведеният секвенционен анализ на РНК и белтъци от вирусни изолати от мишки, заразени със CV B1 разкриват специфични нуклеотидни и аминокиселинни замествания, вероятно отговорни за повишената чувствителност към изучаваните вирусни инхибитори.

Представения ми за становище дисертационен труд е написан на 229 стр. и включва съдържание, използвани съкращения, увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, литературен указател, приноси, списък на публикациите свързани с дисертационния труд и списък на забелязаните цитати. Дисертацията е онагледена с 37 информативни таблици и 47 фигури. Авторефератът е структуриран в обем от 56 стр. и отразява съдържанието на дисертацията. Приемам направените изводи и приноси.

Голяма част от значимите резултати на дисертацията, са достойни на широката научна общественост. Те са публикувани в 4 международни списания (3 от които с импакт фактор) и са докладвани на 26 национални и международни научни форуми. В 3 от публикациите и по-голямата част от докладите на форуми, асистент Стоянова е първи автор, което е доказателство за водещото ѝ участие в провеждааните изследвания.

Заключение:

Представеният дисертационен труд има подчертан принос и отговаря на все още нерешени въпроси от терапията на ентеровисните инфекции. Предложената САА схема е нов подход в химиотерапията на вирусните инфекции изобщо и може да се разглежда като отправна точка за

създаването на други ефективни комбинации и нови терапевтични стратегии, които да намерят приложение при лечението на ентеровирусните инфекции. Дисертационният труд на ас. Аделина Стоянова е актуален и добре структуриран, с убедително представяне на проведените собствени изследвания в една особено актуална област за вирусологията и инфекциозната патология. В дисертационният труд са демонстрирани не само задълбочени теоретични познания по научната специалност Вирусология, но и логично поставяне и изпълнение на задачите, експерименталните умения, ясно изразено лично участие в подготовката и изпълнението на експериментите и способности за самостоятелни научни изследвания и анализи на данните. По своето съдържание, качества и приноси работата отговаря на научните критерии на ЗРАСРБ и правилника на ИМикБ за придобиване на ОНС „Доктор”.

Въз основа на приведените по-горе аргументи, препоръчвам на научното жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” на Аделина Маринова Стоянова в област на висше образование 4: Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност Вирусология, шифър 01.06.13.

12.06.2019 г.

чл.-кор. Христо Миладинов Найденски, двмн