

СТАНОВИЩЕ

от Доц. д-р Методи Антонов Кунчев, д.м.,
Ръководител на Катедра „Микробиология, Вирусология, Клинична
лаборатория и Имунология” при ВМА, София

на дисертационен труд за присъждане на научна степен „доктор на науките“

Автор: Доц. Иванка Николова Николова, д.б.

Тема: In vitro и in vivo изследване на антивирусната активност на серии нови диарил етери и техни аналози – перспективни химиотерапевтици в анти-ентеровирусната терапия

Област на висше образование: 4. „Природни науки, математика и информатика “

Професионално направление: 4.3. Биологически науки

Настоящото становище е съставено в съответствие със Заповед I-46 от 28.03.2025г. на Директора на Институт по Микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН (ИМикБ) по решение на Научния съвет на ИМикБ, Протокол № 4 от 25.03.2025г.

1. Общо представяне на процедурата.

Представеният комплект материали и документи от Доц. Иванка Николова, д.б. на електронен носител е съобразен с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и съответства с изискванията от Раздел III: Условия и ред за придобиване на научната степен „доктор на науките“ от Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Института по Микробиология „Стефан Ангелов“ при Българска Академия на Науките.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за откриване на процедура за защита на заседание на Националния семинар по обща микробиология на 18.03.2025 г.

2. Справка за кандидата.

Доц. Иванка Николова Николова, д.б. постъпва в ИМикБ-БАН през 1995 г. като Биолог-специалист в Секция “Микробна генетика”. След успешна защита на докторска дисертация през 2003 г., преминава от научен сътрудник III степен до главен асистент (2004-2020), а през 2020 г. е избрана за доцент в ИМикБ-БАН, където работи и понастоящем.

3. Актуалност на тематиката.

Едно от най-големите предизвикателства на съвременната медицина е превенцията и лечението на широко разпространени в целия свят, социално-значими заболявания, предизвикани от инфекциозни патогени със висока мутагенна способност. РНК вирусите и в частност Ентеровирусите (EV) са едни от най-вариабилните, микроорганизми, което затруднява тяхното лечение, защото честотата на мутациите им е висока и проявяват бързо резистентност към използваните срещу тях химиотерапевтици. EV имат широко географско разпространение и причиняват широк спектър от заболявания при хората, които варират от обикновена настинка до тежко засягане на ЦНС, сърцето, бета клетките на панкреаса, скелетната мускулатура и др. Особено уязвими са новородените, децата и пациенти с компрометирана имунна система. Инфекцията в края на бременността може да доведе до перинатално предаване и да причини тежка дисеминирана неонатална инфекция и сепсис с мултиорганна системна дисфункция, включително хепатит, менингоенцефалит, миокардит и пневмония, и е свързана с висока смъртност. Актуалността на дисертационния труд се определя от целта, да се разработи и изпита *in vitro* и *in vivo*, антивирусната активност на серии нови диарил етери и техни аналози – перспективни химиотерапевтици в анти-ентеровирусната терапия. Голямото предизвикателство при прилагане на нови лекарствени препарати за лечение на EV инфекции се дължи основно на баланса от една страна на висока бионаличност и антивирусна ефективност, съчетана с ниска токсичност за организма, а от друга страна използване на монотерапия или комбинирана терапия от няколко антивирусни съединения, които са насочени към различни прицелни протеини.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд.

Становището е изготвено въз основа на дисертационният труд и автореферата към него, които са добре структурирани и отговарят на всички критерии. Дисертацията е написана на 189 страници, онагледена е с 31 таблици, 46 фигури и една схема, които са информативни и нагледно представят резултатите на работата. Книгописът включва 351 заглавия на

латиница. Отделните раздели на дисертацията са добре балансирани. Литературния обзор е достатъчно обширен, подробен и добре структуриран на 36 страници. Цялостният прочит на материалите, представени от Доц. Иванка Николова показва един завършен и компетентно написан дисертационен труд. Целта е конкретна, ясно формулирана, отговаряща на разглеждания проблем – да се проведе *in vitro* и *in vivo* изследване на антиентеровирусната ефективност на инхибитора на клетъчната фосфатидилинозитол-4-киназа бета (PI4KB) MDL-860, както и на библиотека от новосинтезирани негови аналози, за да бъдат идентифицирани по-ефективни и безопасни химиотерапевтични агенти, които биха могли да бъдат приложени както в комбинирани терапевтични схеми, така и в монотерапевтични курсове за лечение на ентеровирусни инфекции. Поставени са 10 основни задачи, които са добре структурирани и фокусирани върху поставената цел. В раздела материали и методи, заемащ 10 страници, подробно се изброяват, използваните референтни инхибитори на ентеровирусната репликация, 114 новосинтезирани серии диарил етери и техни аналози, вирусните модели *in vitro* и *in vivo*, клетъчните култури и опитните животни, както и молекулярно-биологични диагностични методи (RT-PCR, Секвениране), микробиологични методи и статистически методи и анализи. Получените резултати, представени на 67 страници са коректно описани, анализирани и добре онагледени. В обсъждането точно и професионално се дискутират собствените резултати с тези на авторите, цитирани в литературния обзор. Най-съществените резултати от дисертационната работа, отразени в дискусията определят нитробензонитрилните производни като обещаващ клас антивирусни агенти, които са с висока *in vitro* активност и селективност към PV1, CVB1 и CVB3 вируси, като ефективността и цитотоксичността им зависят от специфичната химична структура и функционалните групи, докато в *in vivo* показват голяма терапевтична ефективност към Human coronavirus OC43 (HCoV OC43) и Human Adenovirus type 5 (HAdV-5). Новосинтезираните диарил етери, са една добра основа за получаване на високоефективни и безопасни антивирусни препарати чрез осъвършенстване на тяхната структура.

Научно-практическата стойност на работата се определя от следните приноси:

- Въведена е нова терапевтична схема за комбинирано последователно прилагане на антиентеровирусни съединения при коксаки В1 вирусна невроинфекция в новородени мишки, предотвратяваща развитието на резистентни ентеровирусни мутанти.
- След широкомащабен *in vitro* скрининг от 114 аналози на референтния диарил етер MDL-860 са селектирани 10 съединения с по висока антивирусна активност от референтното съединение срещу 3 ентеровируса (полиовирус тип1, коксакивирус В1, коксакивирус В3)

- Шестте най-активни *in vitro* съединения срещу коксакивирус В1, подложени на допълнителни *in vivo* изпитвания в миши модел при експериментална коксаки В1 невроинфекция показаха, че някои от тях превъзхождат референтното съединение.
- Изследването установява диарил етери с висока *in vitro* антивирусна активност спрямо човешкия коронавирус ОС43 и човешки аденовирус тип 5, като основа за бъдещо разработване на широкоспектрни съединения срещу други вируси (освен ентеровирусите), включително и ДНК-ови.

5. Преценка на публикациите

Резултатите от настоящата дисертация са обобщени в 26 научни публикации (12 в Q1, 8 в Q2, 3 в Q3 и 3 в Q4) и представени в 20 устни или постерни доклада на научни конференции в България и чужбина. Научната ѝ дейност може да бъде оценена високо, базирайки се на високите и наукометрични показатели: **Общ брой публикации – 51** (от които 38 в Scopus, 10 в сборници от национални конгреси и 3 в неиндексирани списания). **Общ IF - 95.353**; **Общ брой цитати (без автоцитати) – 339** (от които 276 в Scopus). **Участия в научни конференции – 39** (25 постера и 14 доклада, от които 36 броя на международно равнище и 3 броя на национално равнище). Наукометричните показатели на доц. Николова са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и тези на Института по микробиология към БАН за научната степен „доктор на науките“, като надхвърлят значително някои от тях.

6. Автореферат

Работата отговаря по съдържание на дисертацията и изискванията за автореферат. Отразява основните моменти от проучването, включени са най-демонстративните фигури и таблици от дисертацията. Представени са също списъци с публикациите и участията в научни форуми, както и основните научни приноси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Въз основа на запознаването ми с представените дисертация, автореферат и научни трудове, след оценка на тяхната актуалност и значимост, както и съдържащите се в тях научноприложни приноси, намирам за основателно да заявя, че **становището ми**, относно придобиването на научната степен „Доктор на науките“ в област на висше образование: 4. „Природни

науки, математика и информатика“, професионално направление: 4.3. Биологически науки от доц. Иванка Николова,д.б. е **положително**. Представените резултати и постигнатите приноси, заедно с наукометричните данни, отговарят на законовите изисквания според ЗРАСРБ в Република България и на Правилника за прилагането му, както и на условията и реда за придобиване на научни звания и заемане на академични длъжности в БАН.

Дата 29.05.2025 г. Изготвил становището:

Гр. София

/доц. д-р Методи Кунчев,д.м./