

До проф. Пенка Петрова, дн -
председател на Научното жури,
определено със Заповед № I-46/28.03.2025 г.
на Директора на Института по микробиология
«Стефан Ангелов» към БАН
проф. Пенка Петрова, дн
ул. „Акад. Георги Бончев”, бл. 26, София 1113

приложено представям: рецензия

на дисертационния труд на доц. ИВАНКА НИКОЛОВА НИКОЛОВА, дб
на тема „*In vitro* и *in vivo* изследване на антивирусната активност на серии нови диарил
етери и техни аналози – перспективни химиотерапевтици в анти-ентеровирусната
терапия“
за присъждане на научната степен «Доктор на науките» в област на висшето
образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално
направление 4.3. Биологически науки

Рецензент: проф. д-р Нели Стоянова Корсун, дмн

Научна специалност: Вирусология

Институция: Национален център по заразни и паразитни болести, София

Адрес и контакти: бул. «Генерал Столетов» 44А,
гр. София 1233

Електронен адрес: neli_korsun@abv.bg; korsun@ncipd.org

Телефон: (02) 9318132

<i>Рецензията е изготвена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Раздел III от ППЗРАСРБ – Условия и ред за придобиване на научната степен „доктор на науките”</i>
--

Декларирам, че с доц. Иванка Николова нямам общи публикации и участия в научни
форуми и проекти.

Получени материали

Всички материали във връзка с дисертацията получих по електронната поща: автобиография; копие на диплома за ОНС „доктор“; PDF копия на дисертационен труд, автореферат и публикации; списък на публикациите, включени в дисертацията; списък на цитатите на публикациите; участия в конференции по темата на дисертацията; справка за изпълнение на минималните национални изисквания според ЗРАСРБ.

Кариерно развитие

Доц. Иванка Николова Николова завършва средно образование в Руската езикова гимназия в гр. Бургас през 1990 г. Висше образование с магистърска степен завършва през 1995 г. в Софийския университет „Св. Климент Охридски“, специалност биология и химия. От 1995 до 1998 г. работи като биолог-специалист в Института по микробиология (ИМикБ) „Стефан Ангелов“ към БАН, а през периода 1998-2001 г. е редовен докторант в същия институт с научен ръководител проф. д-р А.С.Гълъбов, дмн. Определена е за най-добър млад учен в областта на микробиологията в България за 2003 г. През 2004 г. защитава дисертация на тема „Резистентни и зависими мутанти на вирус Коксаки В1 към пикорнавирусния инхибитор дезоксарил“ и придобива ОНС „Доктор“ по вирусология с шифър 4.3 „Биологически науки“. Същата година е назначена като научен сътрудник III ст. в Департамента по вирусология към ИМикБ, а през 2008 г. е назначена като главен асистент. От 2012 г. до настоящия момент тя е ръководител на лаборатория „Експериментална химиотерапия на ентеровирусните инфекции“, а от 2016 г. е ръководител на Департамента по вирусология. През 2020 г. е назначена на академичната длъжност доцент в ИМикБ. Членува в съюза на учените в България. През 2015-2022 г. е секретар на Фондация „Акад. Стефан Ангелов“, а от 2024 г. до момента е Председател на Научния съвет на ИМикБ.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Ентеровирусите са едни от най-разпространените вирусни патогени при човека, причиняващи значителна заболяемост с широк спектър клинични изяви, в т.ч. редица тежки, дори фатални заболявания на централната нервна система, сърцето, панкреаса, черния дроб и др. За сега успешно се контролира само полиомиелитът благодарение наличието на ефективни ваксини, правещи възможно постигане на ерадикация на тази инфекция. По отношение на неполиомиелитните ентеровируси, които са около 280 серотипа, липсват препарати за специфична профилактика и антивирусно лечение. Налични са единствено 3 ваксини срещу ентеровирус А71, но те са лицензирани само в Китай. Високата заболяемост от ентеровирусни инфекции, протичащи в редица случаи с тежки клинични прояви (менингит, енцефалит, миокардит, диабет 1 тип и др.), липсата на широко-протективни ваксини и на клинически ефективни химиотерапевтици, бързата поява на резистентност сред вирусите-причинители към проучваните антивирусни препарати и неприемливата токсичност на някои от тях поддържат актуалността и значимостта на

научната проблематика, насочена към откриването на нови антивирусни агенти с добър терапевтичен ефект и добра поносимост.

Обща характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран съгласно изискванията на Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ). Той е с обем от 189 стр. Съдържа: заглавна страница; бележки и благодарности (1 стр.); съдържание (1 стр.); използвани съкращения (2 стр.); увод (2 стр.); литературен обзор (48 стр.); цел и задачи (2 стр.), материали и методи (11 стр.); резултати и дискусия (76 стр.); заключение (9 стр.); приноси (1 стр.); литература (35 стр., включващи 351 литературни източници); списък на научни публикации, свързани с темата на дисертацията (3 стр.). Съотношението между отделните раздели на дисертационния труд отговаря на приетите изисквания. Изложението е онагледено от 31 таблици и 46 фигури. Представени са химичните структури на всички анализирани химични съединения.

Преглед и оценка на дисертационния труд

В *увода* на дисертационния труд доц. Ив. Николова обсъжда необходимостта от разработване на ефективни химиотерапевтици за лечение на ентеровирусните инфекции на фона на липсваща специфична профилактика за повечето от съществуващите 280 серотипа ентеровируси. Тя разглежда две основни стратегии в разработване на такива химиотерапевтици. Едната стратегия включва лекарствени препарати, директно насочени срещу вирусните протеини, а при другата стратегия възможни мишени на химиопрепаратите са факторите на макроорганизма, които имат важно участие в репликацията на ентеровирусите. Анализират се проблемите при тези два подхода и се предлагат възможни начини за тяхното преодоляване.

Литературният обзор е подробен, добре структуриран, съдържащ актуална информация относно структурата на ентеровирусите, техния репликативен цикъл и ролята на вирусните протеини и факторите на гостоприемника като възможни мишени за антивирусни препарати. В началото на литературния обзор е представена най-новата класификация на сем. *Picornaviridae* и мястото на ентеровирусите в него. Значително място е отделено на широкото разпространение на тези инфекции през последните години, разнообразните клинични синдроми, причинявани от ентеровирусите и конкретните серотипове, отговорни за възникването им. Представена е актуална информация за разпространението на полиовирусите и заплахата от появата на ваксино-derivатни полиовируси, способни да причинят парализи, неразличими от тези, предизвикани от дивите полиовируси. Дисертантката не само представя множество данни за широкото разпространение на ентеровирусите в човешката популация, но също обсъжда основните фактори за това: висока устойчивост на ентеровирусите във външната среда, лесни фекално-орален или респираторен път на заразяване и висок процент инапарентни

инфекции. Във връзка с високата честота на безсимптомни форми на инфекции тя обсъжда необходимостта от прилагане на специфични анти-ентеровирусни химиотерапевтични средства по време на латентния период на заболяването, напр. използването им като спешна постекспозиционна профилактика.

Като компетентен вирусолог доц. Ив. Николова представя подробна и задълбочена информация за архитектурата на ентеровирусния капсид, организацията на генома, последователните етапи в репликативния цикъл на ентеровирусите и генетичните промени, обуславящи постоянната еволюция на тези вируси. Особено място тя обръща на вирусните структури и протеини, както и на отделните етапи в репликацията на ентеровирусите, които биха могли да се използват като мишени за химиотерапевтици: каньонът, обграждащ всеки един от върховете на икосаедъра и джобния фактор в него; IRES-зависимия механизъм за инициране на транслацията, вирусните и клетъчни ензими, участващи в разцепването на прекурсорния полипротеин и в другите етапи на вирусната репликация. Значително място в края на обзора заема разделът, разглеждащ различните инхибитори на ентеровирусната репликация и механизмите на тяхното действие. Посочва се необходимостта от разработване на препарати с широкоспектърна антивирусна активност, към които ентеровирусите не развиват (лесно) резистентност. Нагледно са представени предимствата и недостатъците при използване на двете основни групи антивирусни препарати: химиотерапевтици, насочени срещу фактори на гостоприемника и директно действащи антивириали. По групи са изброени всички съединения, показали *in vitro* активност срещу ентеровирусите, както и химиотерапевтици, достигнали до клинични изпитвания. В края на обзора дисертантката подробно описва етапите и подходите в дейността на научния си екип, насочена към проучване на различни химиопрепарати с антиентеровирусна активност.

Обзорът е компетентно написан и свидетелства за отличната литературна осведоменост на дисертантката, умението ѝ да систематизира, обобщава и интерпретира съществуващата научна информация по проблема.

Собствените проучвания на доц. Ив. Николова започват с глава 2. **Цел и задачи.** Целта на дисертационния труд е *in vitro* и *in vivo* изследване на антиентеровирусната ефективност на инхибитор на клетъчната фосфатидилинозитол-4-киназа бета (PI4KB) MDL-860, както и на негови новосинтезирани аналози, за да бъдат идентифицирани по-ефективни и безопасни химиотерапевтични агенти. Точно и ясно са формулирани 5 задачи, които включват основните направления в изследователския процес.

Материалите и методите, използвани за постигане на целта и задачите в проучването, са описани изключително подробно и ясно. Като референтни инхибитори на ентеровирусната репликация доц. Ив. Николова използва 4 съединения с известен антивирусен ефект: pleconaril, MDL-860, oxoglaucine и гуанидин хидрохлорид, с които сравнява действието на 114 новосинтезирани препарати. За постигане на поставените цели дисертантката използва вирусологични *методи*, базирани на клетъчно култивиране, както

и експерименти *in vivo* чрез заразяване с ентеровирус на новородени мишки, които са чувствителен лабораторен модел за изучаване на ентеровирусните инфекции.

В началото на раздела „**Резултати**“ дисертантката представя доказателства за ефективността на нов подход за комбинирано приложение на ентеровирусни инхибитори: последователно алтернативно редуване на антивирусни съединения (САА курс), при което се предотвратява развитието на лекарствената резистентност, редуцира се токсичният ефект и се осигурява значителна антивирусна активност. Тя изследва ефекта на комбинация от 3 съединения с различен механизъм на действие: pleconaril/guanidine-HCl/oxoglaucin (PGO) при САА курс спрямо експериментална невроинфекция с коксакивирус В1 в новородени мишки. Установява значителен протективен ефект при последователното прилагане на препаратите и липсата на ефект при едновременното им прилагане. Протективният ефект се проявява чрез редуция на % смъртност и значително намаление съдържанието на инфекциозен вирус в мозъка на третираните мишки. Чувствителността към плеконарил на ентеровируса, изолиран от мозъците на заразените животни се запазва, а към oxoglaucin дори се увеличава. Едновременното ежедневно приложение на комбинацията PGO показва бърза поява на резистентност към плеконарил и намалена чувствителност към oxoglaucin. При следващите експерименти guanidine-HCl е заменен с MDL-860 в тройната комбинация, приложена чрез схемата САА. В тази тройна комбинация РМО средното време за преживяемост се увеличава в сравнение с монотерапията с MDL-860; не е наблюдавана комбинирана токсичност и е установено намалено количество инфекциозен вирус в мозъка на третираните животни. Освен отчетения значителен инхибиращ ефект *in vivo*, напълно се запазва чувствителността към плеконарил и се повишава чувствителността към MDL-860 на ентеровируса, изолиран от мишките мозъци, докато едновременното прилагане на трите вещества-партньори в комбинацията РМО, както и монотерапията с плеконарил или MDL-860 водят до понижена чувствителност или резистентност към тези препарати. Наблюдава се също повишена чувствителност на ентеровируса към третия партньор в комбинацията РМО - оксоглауцин, който не показва самостоятелен защитен ефект *in vivo*. Дисертантката установява най-ефективните дози в тройната комбинация P25M75O25, с които се постига подобър ефект в сравнение с комбинацията P25G45O25, използвана срещу същата инфекция в предишното проучване.

Доц. Ив. Николова си поставя задача чрез молекулярно-генетични методи да изясни механизма на потискане развитието на лекарствена резистентност и появата на феномена повишена лекарствена чувствителност във вирусните изолати от мозъците на мишките при прилагане на тройна комбинация РМО чрез схемата САА. Проведено е секвениране по метода NGS на вирусни проби от мозъците на мишки, третирани с отделните антивирали, както и с тройната комбинация РМО. Идентифицирани са единични аминокиселинни замени във вирусите от всяка една група на третираните мишки в сравнение с плацебо групата в неструктурните протеини 2A, 2C и в структурните протеини VP3 и VP1. От изложението обаче не става ясно колко вирусни проби са секвенирани от плацебо групата и от групите, третирани с антивирали, показани в таблица 12. Добре би било да се анализират по-голям брой вирусни проби от тези групи мишки, за да се установи дали

откритите в отделните групи аминокиселинни замени са консервативни (повтарящи се) или присъстват само в единични изследвани проби.

Обнадеждаващите резултати, получени при изследванията на диарил етера MDL-860 насочват дисертантката към проучване на новосинтезирани аналози на MDL-860 върху репликацията на ентеровируси - коксакивирус В1 (CVB1), коксакивирус В3 (CVB3) и полиовирус 1 Sabin (PV1). Тествани са 12 съединения (1a-12a), като е следван утвърден алгоритъм на изследвания: проверка за цитотоксичност на субстанциите, изследване на антивирусен ефект в клетъчна култура, последвано от експериментална невроинфекция с CVB1 в новородени мишки, третирани със съединенията, показали най-висока активност *in vitro* (1a, 11a и 12a). Съединението 1a и в по-малка степен 11a показват добър защитен ефект и са характеризирани като перспективни анти-CVB1 агенти.

Доц. Ив. Николова проучва *in vitro* 60 синтезирани производни на MDL-860 (13в-72в), притежаващи непроменен 2-циано-5-нитро заместен бензенев пръстен като общ фрагмент за активност спрямо PV1, CVB1 и CVB3. MDL-860 е включен в изследването като референтна субстанция. Съединението 39в (подобно на MDL-860) притежава най-широк спектър на активност, други 7 съединения проявяват активност, но не срещу всички изпитвани ентеровируси. Дисертантката установява конкретни връзки между малки промени в структурата на субстанциите и тяхната антивирусна активност. Съединенията, показали най-висока активност *in vitro* (39в, 41в и 47в) срещу CVB1 са тествани за *in vivo* активност в новородени мишки, експериментално заразени с този вирус. Установени са умерени защитни ефекти на 39в и 41в, което демонстрира отсъствие на корелация между *in vitro* и *in vivo* активност. Проведен е QSAR анализ за оценка влиянието на различни заместители в 5-нитробензонитрила върху *in vitro* цитотоксичността и антивирусната активност срещу PV1, CVB1 и CVB3. Дисертантката предлага този подход, отразяващ структурните/физикохимични характеристики на изследваните съединения, при бъдещ молекулярен дизайн на нови антивирусни агенти.

По време на COVID-19 пандемията доц. Ив. Николова разширява обхвата на своите изследвания върху диариловите етери, като проучва техните ефекти по отношение и на коронавируса. Основание за това ѝ дава наличието на обща мишена на действие на тези съединения - клетъчната phosphatidylinositol 4-kinase III beta (PI4KB), която генерира репликативни органели или репликативни мембрани, необходими за репликацията както на ентеровирусите, така и на коронавируса. На база данните от QSAR анализ са синтезирани нови 42 съединения (73с-114с), аналози на MDL-860, съдържащи два ароматни фрагмента, свързани с хетероатом Х. С цел изследване на по-широка антивирусна активност в скрининга са включени както ентеровирусите PV1, CVB1 и CVB3, така и човешките коронавирус OC43 и аденовирус тип 5. На фона на липсваща активност спрямо PV1 и сравнително слаба активност спрямо CVB1 и CVB3, редица съединения показват обещаващи резултати по отношение на коронавирус OC43 (74с, 102с и 113) и аденовирус тип 5 (75с). За съжаление съединенията демонстрират силна селективност към отделните тествани вируси и липса на широкоспектрна активност.

С цел постигане на по-силен антивирусен ефект по отношение на ентеровирусите доц. Ив. Николова изследва двойни комбинации от най-активните срещу коксакивирус В1 диарил етери – 39в, 41в, 1а, 12а и 11а с познати инхибитори на ентеровирусната репликация, които имат различен механизъм на действие - плеконарил, оксоглауцин и гуанидин хидрохлорид. Силен синергичен ефект върху репликацията на коксакивирус В1 показват комбинациите: 1а+плеконарил, 1а+оксогалуцин; 12а+оксогалуцин; 39в+плеконарил и 41в+плеконарил. Умерен синергичен ефект демонстрират двойките 11а+плеконарил; 11а+оксогалуцин; 39в+оксоглауцин и 41в+оксогалуцин.

В условията на COVID-19 пандемията доц. Ив. Николова проучва действието на новосинтезирани съединения - хинолинови и ТНІQ производни върху репликацията на човешките коронавируси ОС43 и 229Е. Макар тези изследвания да не са пряко свързани с темата на дисертацията, те демонстрират успешния подход на дисертантката в търсене на нови субстанции с антивирусна активност: на базата на задълбочен QSAR анализ върху структурните/физикохимичните характеристики на съединенията - насочен синтез на съединения с по-силен ефект.

В края на дисертационния труд не са представени изводи в традиционния формат. Резултатите от проведените изследвания са обобщени и анализирани подробно в раздел „**Заклучение**“. В него се обсъждат причините за липсата на клинично ефективни препарати с директно антивирусно действие по отношение на ентеровирусите и обещаващите перспективи с разработването на съединения, насочени към факторите на клетката-гостоприемник. Анализирани са общо 114 новосинтезирани съединения с разнообразна структура, аналози на референтния диарил етер MDL-860, чиято мишена е клетъчната PI4KB. Благоприятна характеристика на 80% от тези съединения е тяхната ниска цитотоксичност. Проведените *in vitro* и *in vivo* експерименти показват обнадеждаващи резултати при няколко съединения по отношение на ентеровирусната репликация. Особено перспективни са комбинациите от две вещества с различен механизъм на действие, показващи силно изразен синергичен ефект. Доц. Ив. Николова предлага в бъдеще чрез оптимизиране структурата на диарил етерите да се разработят високоефективни и безопасни антивирусни препарати, кандидати за по-нататъшни предклинични и клинични проучвания.

Приемам представените **приноси** от дисертантката. Те демонстрират експериментално обосноваването на подходи в научното дирене и перспективните резултати с откриване на 10 съединения, демонстриращи висока *in vitro* активност срещу три клинично важни ентеровируса (полиовирус тип 1, коксакивирус В1 и коксакивирус В3), както и *in vivo* активност на 6 от тях по отношение на невроинфекция, причинена от коксакивирус В1. Доказаната антивирусна активност на някои от проучените общо 114 съединения спрямо човешките коронавируси ОС43 и аденовирус тип 5 разширява потенциала на диарил етерите като перспективни препарати по отношение на други вируси.

Библиографският списък включва 351 статии, всички на английски език. От тях 130 (37%) статии са публикувани през последните 10 години (2014-2024 г.), което показва, че трудът се основава на съвременните знания в проучваната област.

Оценка на автореферата

Авторефератът е с обем 94 стр. Съдържанието му представя в систематизиран вид основните резултати от дисертационния труд.

Публикационна активност

Във връзка с темата на дисертацията има отпечатани 26 пълнотекстови научни статии в издания, индексирани в Scopus и Web of Science, отразяващи резултатите от проведени изследвания през периода от 2014 до 2023 г. От тях 12 статии са публикувани в издания с Q1, 8 – в издания с Q2, 3 - в издания с Q3 и 3 - в издания с Q4. Общо от публикациите (показател група Г) дисертантката събира 429 точки.

В 3 (11,5%) от изброените публикации доц. Ив. Николова е първи автор, втори автор е в 5 (19,2%) и трети или следващ автор – в 18 (69,2%) публикации, което говори за водещата ѝ роля в значителна част от научните изследвания. Представените във връзка с дисертационния труд публикации не повтарят публикациите, представени за придобиване на образователната и научна степен "доктор".

Доц. Ив. Николова представя списък от 103 цитирания, от които 7 цитирания са дадени по два пъти към една и съща статия (№16 = №17; №18 = №19, №53 = №56, №63 = №64, №78 = №80, №92 = №94 и №99 = №103). Статия с автори Abeywickrema M et al. (2023) присъства като цитати №6 и №12 към статии №1 и №2, съответно от списъка на публикациите, но реално цитира само статия №2. В референциите към статия с автори Roba M.S. Attar et al. (цитат № 61) липсва статия с автори Staneva D et al. (2020), както е указано в списъка на цитатите. Общо 94 цитирания са в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази-данни с научна информация (Scopus и Web of Science). В показател група Д дисертантката събира 188 точки. H-индексът на доц. Ив. Николова в Scopus е 7. Цитиранията в световните бази данни показват значимостта на разработваните от кандидатката научни теми и признанието на международната академична общност.

По темата на дисертацията доц. Ив. Николова има участия в 20 научни форума, от които 15 – в научни прояви в чужбина.

Резултатите, включени в дисертацията, са получени при изпълнението на 4 научноизследователски проекти, финансирани от Фонд „Научни изследвания“: B02-11 (2014-2019); КП-06-КИТАЙ/31 (2020-2022), КП-06-Н49/2 и КР-06-Н31/7 (2019, текущ проект).

Съответствие спрямо минималните национални изисквания, съдържащи се в Правилника за прилагане на ЗРАСРБ – Раздел III. Условия и ред за придобиване на научната степен "доктор на науките" (изм. и доп, ДВ, бр. 15 от 19.02.2019; Област 4.

Природни науки, математика и информатика; Професионално направление 4.3. Биологически науки) и в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИМикБ «Стефан Ангелов» при БАН.

Таблица 1. Брой точки по показатели

Група показатели	Показател	Брой точки		Брой точки за доц. Ив. Николова на база представени доказателства
		Правилник за прилагане на ЗРАСРБ	Правилник на ИМикБ – БАН	
А	1. Дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“	50	50	50
Б	2. Дисертационен труд за присъждане на научната степен "доктор на науките"	100	100	100
Г	7. Научна публикация в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus), извън хабил. труд	25 за публ. в Q1 20 за публ. в Q2 15 за публ. в Q3 12 за публ. в Q4 10 за публ. в издание със SJR без IF	Q1 – 25 т. Q2 – 20 т. Q3 – 15 т. Q4 – 12 т. издание със SJR без IF – 10 т.	200 (8 x 25) 160 (8 x 20) 45 (3 x 15) 24 (2 x 12) Общо 429 т.
Д	11. Цитирания в научни издания, монографии, колективни томове и патенти, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus)	2	2	188 (94 x 2) Общо 188 т.
	Общ брой точки			767

Таблица 2. Минимални изисквани точки по групи показатели за придобиване на научната степен „доктор на науките“ и брой точки на база представени доказателства

Група от показатели	Съдържание	Изискуем минимален брой точки		Брой точки на доц. Ив.Николова на база представени доказателства
		Правилник за прилагане на ЗРАСРБ	Правилник на ИМикБ	
А	Показател 1	50	50	50
Б	Показател 2	100	100	100
В	Показатели 3 и 4	-	-	-
Г	Сума от точките в показатели от 5 до 10	100	100	429

Д	Сума от точките в показател 11	100	100	188
	Общ брой точки	350	350	767

От изложените по-горе таблици става ясно, че представените от доц. Ив. Николова доказателства по отделните групи изисквания от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ покриват и надхвърлят минималните национални изисквания за придобиване на научната степен „доктор на науките“, посочени в този правилник (изм. и доп., ДВ, бр. 15 от 19.02.2019 г.): група А (дисертационен труд – 50 точки), група Б (дисертационен труд – 100 точки), група Г (изискани 100 точки) и група Д (изискани 100 точки). Доц. Ив. Николова събира общо 767 точки и надхвърля над два пъти изискуемия брой от 350 точки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на доц. Иванка Николова е актуален, отлично изпълнен и оформен, написан на много добър научен език. Той демонстрира задълбочените теоретични знания на авторката и високия ѝ професионализъм. Проведени са трудоемки *in vitro* и *in vivo* научни изследвания, изискващи голяма прецизност и опит. Получените резултати представляват значителен и оригинален принос в усилията за разработване на клинично ефективни химиотерапевтици по отношение на ентеровирусните заболявания и съответстват на съвременните постижения в тази област. Дисертационният труд отговаря на задължителните и специфични условия и наукометрични критерии в ЗРАСРБ (изм. и доп. ДВ, бр.15 от 19 февруари 2019 г.), на Правилника за прилагането му, на Правилника на БАН и на Правилника на ИМикБ. Давам положителна оценка и предлагам на уважаемото научно жури да присъди на доц. Иванка Николова научната степен „Доктор на науките” в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки.

12.05.2025 г.

.....

/проф. д-р Нели Корсун, дмн/