

Становище

Относно дисертационния труд на Аделина Маринова Стоянова, озаглавен

”Високоэффективна комбинация от анти-ентеровирусни инхибитори при експериментални инфекции с коксаки В вируси“, представен за получаване на научната и образователна степен „Доктор“

(Област: 4. Природни науки, математика и информатика. Професионално направление: Биологически науки. Научна специалност: Вирусология)

Дисертацията на Аделина Стоянова, асистент в Департамента по вирусология на Института по микробиология „Стефан Ангелов“ към Българската академия на науките, е в областта на химиотерапията на вирусните инфекции и по-конкретно - по проблема за етиотропна терапия на ентеровирусните инфекции, проблем открит, не постигнал разработка на средство за клинично приложение. Ентеровирусните инфекции са основна индикация за приложение на химиотерапия, тъй като: (1) ентеровирусна е етиологията на редица тежко протичащи заболявания, особено в детската и младежката възраст, като поражения на сърцето (миокардити, перикардити, дилатативна миокардиопатия), на ЦНС (енцефалити, миелити и менингити), инсулин-зависим диабет, на междуребрена мускулатура (Борнхолмска болест) и др.; (2) изключително голям брой патогени, вкл. над 120 ентеровируси и над 150 риновируси (с ваксина единствено срещу полиомиелит, а напоследък и срещу ентеровирус 71/ коксаки А16, причинител на hand-foot-and-mouth disease) ; (3) висока степен на инапарентни инфекции; (4) голяма устойчивост в околната среда; (5) твърде висока контагиозност. Доказаната рекордно висока степен на мутация (10^{-3}), водеща до популация от милиарди псевдо- (квази-) типове, гарантираща бързо развитие на резистентност, е в основата на липсата на клинически ефективни химиопрепарати. Това се демонстрира ярко при всички монотерапевтични изпитания по схемата на double-blind trials, независимо от сравнително големия им брой и надеждната квалификация на провеждащите ги екипи.

Департаментът по вирусология към Института по микробиология „Стефан Ангелов“ се утвърди в международен план с пионерните си изследвания *in vitro* на двойни комбинации от ентеровирусни инхибитори с различен механизъм на действие. Тук стартира и разработването на оригиналната

експериментална идея за тройна комбинация от инхибитори, прилагани последователно алтернативно, т.нар. САА терапевтичен курс *in vivo*.

Настоящият дисертационен труд на Аделина Стоянова представлява развитие на тази идея чрез проследяване ефекта на САА, в две тройни комбинации при няколко модела на експериментални коксаки В вирусни инфекции в мишки. И при двете комбинации е включено най-активното WIN-съединение – плеконарил (лиганд на големия структурен протеин в ентеровирусния капсид - VP1), показващо активност и в монотерапевтичен курс спрямо ентеровирусни инфекции, но все пак с някои сериозни странични ефекти, засягащи черния дроб. Въведено е за първи път и съединението MDL-860, показало ефект при експериментален коксаки В вирусен миокардит. Изнамереният в Института по органична химия с Център по фитохимия към БАН оксоглауцин, подобно на плеконарила е прилаган и в двете тройни комбинации.

Заслужава да се изтъкне, че за ефекта на терапевтичния курс САА у животни, заразени с 20 ЛД₅₀ коксакивируси В1 и В3, се съди, както въз основа на кумулативния леталитет, средното време на преживяване и вирусния титър в миши мозъчни проби (съответно проби от сърце при щам Woodruff на вирус коксаки В3), така и чрез основния фенотипен маркер IC₅₀, към което е добавено (макар и само на модела на коксакивирус В1 невроинфекция) генотипно проучване. Дисертантката се справя твърде успешно при изпълнението на посочения широк спектър методи, вкл. прецизни статистически анализи.

Получените главни резултати са представени коректно и анализирани в раздела „Обсъждане“ и в синтетичен вид в изводите. Основните постижения на дисертацията са както следва: (1) терапевтичният курс САА гарантира възпиране развитието на лекарствена резистентност спрямо всеки от инхибиторите в тройната комбинация; нещо повече (2) в резултат на приложението на САА се повишава чувствителността към всеки от тези инхибитори. Това е изключително важна находка в полза на надежността на САА като терапевтичен подход към създаване на химиотерапия на ентеровирусните инфекции. Не е изненадващо, че фирмата „Guiled“ (САЩ), водеща в разработката на антивирали, проявява интерес към САА, представена на водещи международни форуми като International Conferences of Antiviral Research (ICAR) на International Society for Antiviral Research.

Дисертантката показва отлична научна ерудиция. Литературната страна на дисертацията заслужава висока оценка, включвайки най-новите проучвания върху ентеровирусите и антивиралите спрямо тях, с ценни анализи за бариерите срещу развитието на резистентност, от които следва формулирането на целта и задачите на дисертацията.

Изследванията в дисертацията са публикувани във водещи международни списания, като следва да се изтъкне и високата активност на дисертантката с участието си в многобройни главно специализирани форуми, като Europic, ICAR и др.

Следва да добавя изключителното трудолюбие и инициативност на докторантката при изпълнението на задачите по дисертацията, довели до постижения с висока международно призната стойност.

С изтъкнатите постижения на дисертационния си труд и преди всичко с оригиналните приноси в него убедено смятам, че асистентката Аделина Маринова Стоянова заслужава да получи научната и образователна степен „Доктор“.

София, 31 май 2019 г.

Акад. Ангел С. Гълъбов