

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Константин Борисов Симеонов, д-р,
Национален диагностичен и научноизследователски ветеринарномедицински институт
„Проф. Д-р Г.Павлов“, София

Относно: Дисертационен труд за присъждане на научна степен **“доктор на науките”** в професионално направление 4.3. Биологически науки.

Автор: Доцент Иванка Николова Николова, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“, БАН

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

Общо представяне на процедурата. Със Заповед № I-46/28.03.2025 г на Директора на ИМикБ-БАН бях определен за член на научното жури във връзка с процедура по придобиване на научната степен „доктор на науките“ по област „Природни науки“, професионално направление 4.3 „Биологически науки“. Заповедта е издадена на основание чл. 39, ал.3 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИМикБ - БАН и решение на НС на Института по микробиология „Стефан Ангелов" при БАН, Протокол № 4 от 25.03.2025г. Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата по смисъла на ал.1., т. 3 и т. 5 на ЗРАСРБ.

Бяха ми предоставени следните материали: дисертационен труд в пълен текст, автореферат, автобиография, списък на публикациите, включени в дисертацията и самите публикации в pdf формат, дипломи, списък на конференции, на които са представени резултати от дисертацията, списък цитирания и справка за съответствие с минималните изисквания за научна степен „Доктор на науките“ в ЗРАСРБ и Правилника на БАН. Участието на доц. Николова в научни проекти е посочено в приложената автобиография-общо 11 проекта, от които 3 международни, 6 към ФНИ и 2, финансирани от БАН. Представеният от доц. Николова комплект от материали е в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИМикБ – БАН и изискванията на ЗРАСРБ.

Кратки биографични данни. Видно от представената автобиография, цялата научна кариера на кандидата преминава в Института по микробиология “Стефан Ангелов”- БАН, където, след завършване на Софийски университет “Св. Климент Охридски”, специалност биология и химия, постъпва като редовен докторант по вирусология. След успешната защита на дисертационен труд израстването ѝ преминава от биолог-специалист през научен сътрудник III степен, главен асистент до академичната длъжност доцент, която заема от 2020 г до настоящия момент. Доц. Николова е Ръководител на Департамент Вирусология в Института по микробиология, която длъжност съчетава и с активна организационна дейност като Секретар на Фондация „Акад. проф. д-р Стефан Ангелов“ и Секретар на Семинара по Обща Вирусология в по-ранен период и като Председател на Научния съвет на ИМикБ и Председател на Семинара по Обща Вирусология, които функции изпълнява понастоящем.

Актуалност на тематиката и обща характеристика на дисертационния труд. Големият брой представители на род Enterovirus и многообразието между тях (само човешките серотипи са 280!), както и силната изменчивост на техния RNA геном правят почти невъзможно разработването в близко бъдеще на ваксини (изключение са тези срещу трите типа полиовирус и ентеровирус А-71). Поради това акцент в стратегията за борба с тези вирусни инфекции се поставя върху разработването на лекарствени средства, показващи инхибиторен ефект върху тяхната репликация. Проблем обаче е бързото възникване на вирусни мутанти, резистентни към тези вещества, което, освен че налага синтезирането и изпитване за активност на нови антивирусни съединения, но и търсенето на нови терапевтични подходи, включващи разработването на различни схеми на комбинирана терапия. Факт е, че до този момент няма одобрено лекарство за специфично лечение на ентеровирусните инфекции, въпреки многото, достигнали до различни етапи на клинични изпитвания. Тези проблеми са поставени във фокуса на разглеждания дисертационен труд, което го прави актуален и особено полезен в научен, а в перспектива- и в научно-приложен аспект. Изборът на темата не е случаен и от друга гледна точка-освен че отразяват интереса на доц. Николова към търсенето и изпитването на съединения с антивирусна активност, проучванията са едно естествено продължение на предишни (и продължаващи в момента!) изследвания на колектива от Департамент Вирусология към ИМикБ-БАН, където има създадена от акад. Гълъбов школа с висок международен авторитет.

Дисертационният труд е написан на 189 страници, като следва приетата за такъв материал структура, включвайки „Литературен обзор“, „Цел и задачи“, „Материали и методи“, „Резултати и дискусия“, „Заклучение“, „Приноси“ и „Литература“. Анализът на литературния обзор показва добро познаване на проблема (включени са 351 литературни източници). Не би трябвало обаче тук да фигурират публикации с участието на автора, които след това са включени и в списъка публикации, свързани с дисертацията. Съобразно с основната тематика на научния труд, задълбочен анализ е направен на морфологията и морфогенезата на ентеровирусите, ключовите структурни компоненти и стъпки в репликативния им цикъл, потенциални мишени на антивирусна терапия, както и на относително големия брой съществуващи съединения с анти-ентеровирусна активност и техният начин на действие, основният проблем, свързан с тяхното приложение, а именно развитието на резистентност и възможностите за преодоляването му. В литературния обзор е дадена информация и за дейността на лабораторията при условията на COVID 19, свързана с изпитване на вещества с антикоронавирусна активност и разработка на модифицирани тъкани с антибактериална защита- само по себе си дело с висока научно- практическа стойност, но до известна степен извън рамките, зададени от заглавието на дисертационния труд.

Формулираната цел дава основната насока, в която би трябвало да се реализират научните търсения на доц. Николова (изследване на антиентеровирусната ефективност на MDL-860 и новосинтезирани негови аналози), но реално дисертационния труд има значително по-широк обхват – изследвания са проведени и с монотерапия и в комбинации, сред които MDL-860 въобще не присъства, а същевременно новосинтезирани аналози на MDL-860 са изпитани за биологична активност и срещу други (извън ентеровирусите) вирусни агенти. Застъпвам мнението, че целта би могло да бъде формулирана по-прецизно, така че да отразява реалния обхват на проведените експерименти. Конкретните експериментални задачи съответстват на извършената дейност. В методично отношение е видно намерението на доц. Николова да разгледа проблематиката от различни аспекти, като е използван широк инструментариум от методи, както традиционни, така и съвременни, позволяващи изследвания на молекулярно ниво. Експерименталният дизайн на опитите *in vitro* и *in vivo* е описан подробно, процедурите с опитни животни са провеждани съобразно с националните изисквания и в съответствие с Директивите на Европейския съюз (European

Communities Council Directives 86/609/ EEC). Добро впечатление прави демонстрираната способност за използването на биоинформатичен апарат за анализ и представяне на данни, например за оценка на антивирусния ефект на двойни комбинации от съединения (синергичен, антагонистичен или адитивен) посредством триизмерния модел на Prichard и Shipman или с използването на QSAR (Quantitative structure–activity relationship model) за насочен синтез на съединения. Статистическата обработка и анализ на данните придава достоверност на получените резултати. В раздел „Резултати и дискусия“ на дисертационния труд могат да бъдат идентифицирани два центъра на тежестта. От една страна представят се научни резултати, които доразвиват и издигат на по-високо ниво по-ранни разработки на авторски колектив, в който доц. Николова участва. Хипотезата за по-високата ефективност на тройните комбинации, прилагани по схема САА (consecutive alternating administration, последователно алтернативно прилагане) на антиентеровирусни съединения, в сравнение с едновременното им прилагане е потвърдена по убедителен начин в опити *in vivo*, като същевременно е разширена и с включването на нови вещества, вкл. MDL-860. В експериментите е търсено оптимизиране на схемите с изпитване на различни концентрации на участващите съединения, а резултантната вирусна популация след третиране (резистентни мутанти или със запазена чувствителност) е характеризирана по няколко фенотипни маркера. Проведените молекулярно-генетични изследвания дават яснота относно механизма на потискане развитието на лекарствена резистентност и появата на феномена на повишена чувствителност към ентеровирусните инхибитори, включени в тройната комбинация при САА курс. От друга страна изследванията са разгърнати в широк план със скринингово изпитване на новосинтезирани диарил етери и техни аналози, включително и с провеждане на анализ на зависимостта структура-активност (QSAR) и на тази основа - насочен синтез на съединения с по-силен ефект. Перспективността на тази насока на търсенията проличава в обещаващите резултати, демонстрирани от някои от тези съединения, които показват ефективност, съпоставима и дори надвишаваща тази на MDL-860. Нещо повече, изследването им и като широкоспектърни антивирали (срещу човешки коронавирус и аденовирус), заедно с други хетероциклични съединения (хинолинови деривати) показва добър рефлекс за реакция спрямо нововъзникнали предизвикателства, каквото бе епидемията COVID-19 и следва да бъде високо оценено. Заключениеето обобщава

и синтезира получените резултати, като разкрива и потенциала на изследваните съединения за следващи предклинични и клинични изследвания.

Дисертацията е написана на високо научно ниво и някои пропуски (например липса на някои термини в списъка със съкращения (QSAR, SiRMS и др.) не променят общото впечатление. Големият брой фигури (предимно структурни формули на антивирусните съединения), графики и триизмерни модели, както и таблиците помагат за възприемането на материята. Като цяло трудът има значение както от гледна точка на фундаменталната наука, така и изразен научно приложен характер, като резултатите предоставят надеждна основа за нови подходи в антиентеровирусната терапия и рационален дизайн на нови молекули с оптимизирана антивирусна активност.

Преценка на публикациите и личния принос на дисертанта. Доц. Николова представя списък от 26 журнални публикации, свързани с дисертацията. Осем от тях обаче (№7, 8, 9, 11, 13, 21, 23, 26) касаят изследвания, далеч от тематиката на дисертационния труд (някои и от вирусологията като цяло!), поради което не ги приемам. От останалите 18 публикации, 9 са в списания от първи квартал Q1 – като процент (50% от всички), което е много впечатляващо, 2 статии са в Q2, 3 статии са в списания от Q3 и 2 статии Q4. Резултати от дисертацията са докладвани и на 20 научни форума (конференции и конгреси), голяма част от които в чужбина, което безспорно допринася за тяхното популяризиране. Посочените от доц. Николова 103 цитата (35 от тях приемам с известна условност поради причината, посочена по-горе) в трудовете на други автори отразяват интереса на научната общност към тези резултати и са атестат за актуалността на творческите ѝ търсения и качеството на научната продукция. Авторът посочва 5 приноса, които като съдържание отразяват постигнатото като следствие от проведените изследвания, като е подчертана и практическата значимост на получените резултати и перспективите за доразвитието им.

Автореферат. Представеният автореферат е вярно и точно отражение на съществените елементи на проучванията и отговаря на техническите изисквания. Като забележка бих посочил неправилното според мен заглавие на раздела „Преглед на литературния обзор“, при което се получава тавтология, тъй като самото тълкувателно значение на думата „обзор“ е „преглед“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Представеният от доц. д-р Иванка Николова дисертационен труд е резултат на методологично добре изградени изследвания и съдържа научни и научно приложни резултати, които са безспорен принос в търсенето на ефективна анти-ентеровирусна химиотерапия. Предложените терапевтични схеми и подходи към разработването на антивириали са не само краен резултат, но и са с потенциал за развитие както в теоретичен, така и в приложен аспект. Наукометричните показатели, дори и при редуциран брой публикации, отговарят и дори надхвърлят минималните изисквания за научната степен „Доктор на науките“ по ЗРАСРБ, както и в Правилника на БАН.

Въз основа на гореизложеното давам своята **положителна оценка** за присъждане на научната степен „доктор на науките“ на доц. д-р Иванка Николова в област 4. Природни науки, професионално направление 4.3. Биологически науки и призовавам останалите членове на уважаемото научно жури да подкрепят моето становище.

28.05.2025

Изготвил становището:

/Доц. д-р Константин Симеонов, дvm/