

СТАНОВИЩЕ

*от доц. д-р Райничка Петрова Михайлова-Гарнизова, Ръководител
на Катедра по инфекциозни болести – ВМА, София*

на дисертационен труд за присъждане на научна степен “доктор на науките”, в професионално направление 4.3, “Биологични науки”

Автор: доц.д-р Иванка Николова Николова

Доцент по вирусология в Департамент Вирусология, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“, БАН; Ръководител на Департамент Вирусология, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“, БАН, Ръководител на лаборатория “Експериментална химиотерапия на ентеровирусните инфекции” към Департамент Вирусология, 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

1. Общо представяне на процедурата и дисертанта

Кратки бележки по процедурата

Със Заповед № Заповед № I-46/28.03.2025г. на Директора на Институт по Микробиология "Стефан Ангелов" – БАН бях определена за член на научното жури във връзка с процедура по придобиване на научната степен „доктор на науките” по професионално направление 4.3

За тази цел ми бяха предоставени следните материали:

- Автореферат 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”**
 - 94 стр., от които 3 стр. “Списък с научни публикации, свързани с темата на дисертацията”
- В електронен вариант следните файлове:
 - пълния текст на доктората, 189 страници
 - автобиография,
 - дипломи,
 - статиите на които се базира доктората,
 - списък от 20 участия в конференции и симпозиуми на доц. Николова
 - списък на цитиранията – общо 60, без да се смятат 2 автоцитирания

Представеният от доц. д-р И. Николова комплект от материали е отговаря на критериите за придобиване на научната степен „доктор на науките“.

Дисертационният труд представлява обобщение на 26 публикации по темата и и съдържа 46 фигури, 31 таблици, 1 схема и 351 литературни източници.

Резултатите са докладвани на 30 научни конференции у нас и в чужбина.

Като цяло, нямам забележки по представените документи

Кратки биографични данни

Както се вижда от представената автобиография в европейски формат тя е завършила 1995 Софийски университет "Св. Климент Охридски", специалност биология и химия (магистърска степен). От 1998 до 2001 е била редовен докторант по вирусология в Институт по микробиология "Стефан Ангелов", Департамент Вирусология на тема: "Резистентни и зависими мутанти на вирус Коксаки В1 към пикорнавирусния инхибитор дизоксарил" с научен ръководител акад. А. С. Гълъбов. През 2004 г. е придобила образователната и научна степен "доктор" по специалността Вирусология с шифър 4.3 „Биологически науки“

Доц. Николова има и преподавателска дейност: водила е упражнения по „Молекулярна вирусология“ в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ и Нов български университет. От 2016 г. води лекции по Бактериални и вирусни инфекции на окото в СУ „Св. Климент Охридски“.

Работила е като биолог-специалист, научен сътрудник и гл. асистент в Департамент Вирусология, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“, БАН, а от 2016 г. е ръководител на същия департамент-

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд третира проблем, който е актуален както в научно, така и в научно-приложно отношение, тъй като ентеровирусите са едни от най-разпространените човешки патогени, които засягат всички възрастови групи, но най-уязвими са децата и високо-рисковите групи - пациенти с компрометирана имунна система и новородени. Въпреки, че съществуват повече от 280 човешки ентеровирусни серотипа, само срещу четири от тях има лицензирани ваксини (трите типа полиовирус и ентеровирус А-71). Именно поради необичайно големия брой ентеровирусни серотипове, въвеждането на ваксинация в близко бъдеще няма да бъде възможно.

3. Познаване на проблема

Авторът познава предходните изследвания в тази област, което става ясно от изчерпателния списък на литературните източници, анализът им и коментарите към тях.

4. Методика на изследването

Като цяло избраните материали и методи отговарят на целите и задачите на изследването, а именно:

Материали

- Референтни инхибитори на ентеровирусната репликация: Pleconaril, MDL-860 и Oxoglaucine, Гуанидин хидрохлорид
- Изпитвани съединения – 114 новосинтезирани серии диарил етери и техни аналози
- Вирусни модели *in vitro*: Coxsackievirus B1, щам Connecticut (CVB1), Coxsackievirus B3, щам Nancy (CVB3), Poliovirus type 1, щам Sabin LSc-2ab (PV1), Human coronavirus OC43 (HCoV OC43) и Human Adenovirus type 5 (HAdV-5)
- Вирусен модел за *in vivo* експериментите: коксакивирус B1 (CVB1) невротропен щам Connecticut 5 (Conn-5).
- Клетъчни култури: HEp-2 и HCT-8
- Опитни животни: мишките, използвани за *in vivo* опитите са random-bred бели новородени мишки от линията ICR

Методи:

- Определяне на: вирусния инфекциозен титър, на индивидуалната цитотоксичност; на индивидуалния антивирусен ефект на изследваните съединения; на антивирусния ефект *in vitro* на двойни комбинации; на комбинирана цитотоксичност *in vitro* на двойните комбинации от изследваните вещества
- Експериментална коксаки B1 вирусна инфекция в опитни мишки и определяне титъра на вирусите *in vivo*
- Изпитване *in vivo* на тройни комбинации от анти-ентеровирусни

- съединения
- Получаване на вирусни изолати от мозъка на мишки и определяне на титъра и плаково пречистване на мозъчните изолати *in vitro*; определяне чувствителността на вирусните изолати към изпитваните съединения по плаков метод
- RT-PCR и секвениране
- Статистически методи

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Това е един дисертационен труд, който е резултат на дългогодишен труд и установена сериозна традиция в департамента и Института по микробиология. Част от въпросите са разглеждани в рамките на международни и национални проекти, публикациите са често с международно участие. Българската микробиология отдавна е част от световната микробиология и този труд не прави изключение. Някои от приносите, които ще коментирам по-долу, могат да бъдат основа на бъдещи предклинични проучвания, което, според мен не само като учен, но и като терапевт, е правилно и похвално.

6. Преценка на публикациите и личния принос на дисертанта

Преценка на публикациите

Трудно е да се прецени личния принос на докторанта в колективни публикации – на практика всичките са в съавторство. Прави добро впечатление, че 8 от публикациите са в квантил 1 и само една е категоризирана в квантил 4. Това е достатъчно висока оценка.

Преценка на приносите

По мое мнение приносите на дисертацията са научно-приложни
 - предложена е нова терапевтична схема за комбинирано последователно

прилагане на антиентеровирусни съединения при коксаки В1 вирусна невроинфекция в новородени мишки.

- селектирани са десет съединения, сравними и дори по-ефективни в сравнение с референтното съединение срещу ентеровируса (полиовирус тип1, коксакивирус В1, коксакивирус В3), което ги прави подходящи за следващи предклинични фази при бъдещето разработване на антивирусни лекарства.

- шест от тези тествани *in vitro* съединения срещу коксакивирус В1 са подложени на допълнителни *in vivo* изпитвания в миши модел и са перспективни за по-нататъшни изследвания

- установени са диарил етери с висока *in vitro* антивирусна активност спрямо човешкия коронавирус ОС43 и човешки аденовирус тип 5. антивирусни агенти, което подсказва възможност за разработване на широкоспектърни съединения срещу други вируси (освен ентеровирусите), включително и ДНК-ови.

7. Автореферат

Съдържанието на автореферата отговаря на изискванията и отразява основните резултати от дисертационния труд. Добър стил би било наличието на резюме на английски език.

8. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Нямам специални препоръки към труда и кандидата. Като учен и терапевт се питам доколко е уместно използването на понятието “placebo”, когато се изследва ефекта на интервенцията върху мишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Като член на научното жури смятам за заслужено присъждаането на научната степен „Доктор на науките” на кандидата доц. д-р Иванка Николова Николова. Дисертационният труд, с неговите резултати и

приноси, подкрепени от наукометричните данни, отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН.

Изготвил становището:

.....

(доц. д-р Райничка Михайлова-Гарнизова)

София, 29.05. 2025 г.