



СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Петя Койчева Христова

Софийски Университет, Биологически факултет,

Тема на дисертационния труд: „*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 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологични науки

Автор на дисертационния труд: доц. д-р Иванка Николова Николова

Със заповед на Директора на ИМикБ при БАН № I-46/28.03.2025 г. съм определена за Член на научното жури за провеждане на процедура по защита на дисертационен труд на доц. д-р Иванка Николова Николова за придобиване на научна степен „Доктор на науките“. Представените документи и материали отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане.

1. Кратки биографични данни

Иванка Николова Николова завършва 1995 год. като магистър по специалността „Биология и химия“ в Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. Същата година започва своята кариера като биолог специалист в Института по Микробиология при БАН в секция „Микробна генетика“. В периода 1998-2001 год е редовен докторант по вирусология в същия институт, но в департамент „Вирусология“. Иванка Николова разработва дисертация на тема: *“Резистентни и зависими мутанти на вирус Коксаки В1 към пикорнавирусния инхибитор дизоксарил”*, която успешно защитава през 2004 год. Д-р Николова преминава последователно през различните етапи на научното си развитие в Департамента по Вирусология, първоначално като Научен сътрудник III степен/асистент (2004-2008), главен асистент (2008-2020) и доцент (2020 – понастоящем). От 2012 е ръководител на лаборатория „Експериментална химиотерапия на ентеровирусните инфекции“, а от 2016 е ръководител на Департамента по Вирусология.

2. Актуалност и значимост на дисертационната тема

Ентеровирусите инфектират милиони хора всяка година и имат разнообразни клинични прояви, като засягат най-вече децата и високо рисковите групи. По-голямата част от ентеровирусните инфекции протичат инапарентно, т.е. тези вируси циркулират в

човешката популация без да бъдат откривани. В редица случаи обаче причиняват клинично изяви заболявания с различна тежест, включително поразяващи ЦНС, сърцето, ендокринния панкреас и други. Липсата на ефективни ваксини (изкл. полиовирусите) поради необичайно големия брой ентеровирусни серотипове, определят химиотерапията като основно средство за контрол на ентеровирусните инфекции. До този момент обаче няма регистрирани ефективни химиотерапевтици за специфично лечение на тези инфекции поради токсичност или поради предизвикване на резистентност. Затова един от начините за борба с резистентността е разработването на подходи за комбинирано прилагане на нови или вече известни вещества с висок инхибиторен потенциал спрямо ключови етапи от репликативния цикъл на ентеровирусите. В настоящата дисертация се изследва *in vitro* и *in vivo* антиентеровирусната ефективност както на референтни, така и на нови аналози на диарил етери като инхибитори на клетъчната фосфатидилинозитол-4-киназа бета (PI4KB), с цел да бъдат идентифицирани по-ефективни и безопасни химиотерапевтични агенти. Тези съединения могат да бъдат приложени както в комбинирани терапевтични схеми, така и в монотерапевтични курсове за етиотропно лечение на ентеровирусни инфекции.

Изложените факти ясно мотивират избора на темата, нейната актуалност и практическо значение. Съдържанието на дисертационния труд напълно покрива обявената номенклатурна специалност по професионално направление 4.3 Биологични науки, за присъждане на ОНС “Доктор на науките”.

3. Оценка на структурата на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 189 страници и съдържа 46 фигури, 31 таблици, 1 схема и 351 литературни източници. Научните публикации, чиято тематика е включена в настоящата дисертация са 26 (12 в Q1, 8 в Q2, 3 в Q3 и 3 в Q4). Резултатите са представени в 20 устни или постерни доклада на научни конференции в България и чужбина. Резултатите, включени в дисертацията, са получени при изпълнението на 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 (2019-2025).

Литературен обзор

Литературният обзор е структуриран с пряко отношение към целта на дисертацията и поставените задачи. В обзора на дисертационния труд са представени три тематични оси: едната представя разпространението на ентеровирусите и тяхното значение за човешката патология. Нещо повече, подробно е описана архитектурата на ентеровирусния капсид и организацията на генома. Втората тематична ос разглежда механизмите в репликативния

цикъл на ентеровирусите като отделя особено внимание на ролята на вирусните протеини и факторите на гостоприемника в мембранните пренареждания в клетката. Третата тема проследява ефективността на различни инхибитори на ентеровирусната репликация като разглежда както антивирили, показали *in vitro* активност срещу ентеровирусите, така и химиотерапевтици, достигнали до клинични изпитвания.

Цел и задачи

Целта на дисертацията е формулирана сравнително ясно като за нейното постигане са формулирани 10 задачи. Решаването на тези задачи допринася за разработването и тестването на нови, по-ефективни съединения, които могат да намерят приложение в разрешаване на този важен здравословен проблем.

Материали и методи

Това е една важна част от дисертационния труд, която показва нивото на научните изследвания. Представени са съвременни вирусологични, цитологични и молекулни, методи. Самото им разработване и успешно прилагане е вече един безпорен успех в разработването на дисертацията.

Резултати и обсъждане

Основните резултати са представени съгласно поставените задачи и избраните методични подходи и по своята същност са една задълбочена характеристика на антивирусния потенциал на референтни и нови аналози на диарил етери. Експерименталната част е изработена много прецизно и представено достоверно. В първата част е изследван ефекта на тройни комбинации от Pleconaril/Guanidine-HCl/Oxoglaucin (PGO) и Pleconaril/MDL-860/Oxoglaucin (PMO) при последователно алтернативно редуване на съединенията (САА курс) спрямо експериментална невроинфекция с коксакивирус В1 в новородени мишки. Направена е оценка на ефекта на двете комбинации върху съдържанието на инфекциозен вирус в мозъците на третираните лабораторни модели. Проследена е чувствителността на вирусните мозъчни изолати към различни химиоагенти след третиране на животните с горните тройни комбинации. Проучена е генетичната основа за развиване на резистентност. Във втората част от дисертационния труд са представени изследванията от ефективността на синтезирани диарил етери и техни аналози върху репликацията на ентеровируси - коксакивирус В1 (CVB1), коксакивирус В3 (CVB3) и полиовирус 1 Sabin (PV1). Направено е оценка на тяхната *in vitro* и *in vivo* приложимост и са подбрани високо ефективни съединения.

Изводи и препоръки

Огромната експериментална работа е обобщена в Заключение, но не са представени конкретни изводи..

4. Приноси с научен и приложен характер

В извършените изследвания се очертават както теоретични, така и оригинални приложни приноси, които доказват значимостта на научната разработка. Приносите, които приемам като особено значими и с голямо приложение са както следва:

- Предложената нова терапевтична схема за комбинирано последователно прилагане на антивирусни съединения възпрепятства развитието на резистентност при ентеровирусите.
- Селектирани са 10 съединения, които показват значима активност срещу 3 ентеровируса (полиовирус тип1, коксакивирус В1, коксакивирус В3).
- Селектирани са шест съединения, които при *in vivo* изпитвания в миши модел при експериментална коксаки В1 невроинфекция имат по-висока активност от референтното съединение и са перспективно за следващи изследвания.
- Установени са диарил етери с висока *in vitro* антивирусна активност спрямо човешкия коронавирус ОС43 и човешки аденовирус тип 5.

5. Публикации във връзка с дисертационния труд

Представен е списък с 26 публикации (12 в Q1, 8 в Q2, 3 в Q3 и 3 в Q4), свързани с дисертацията, които напълно покриват изискванията.

6. Заключение

Представеният дисертационен труд е едно завършено изследване, което предоставя ценна научна информация и разкрива възможности за практическо приложение. Смятам, че обемът на този труд е внушителен, направени са много анализи, получени са ценни резултати, направени са важни изводи, препоръки и изследването има значими научно-приложни приноси.

Въз основа на направения разбор предлагам на уважаемите членове на научното жури, сформирано със заповед на Директора на ИМикБ при БАН № I-46/28.03.2025 да присъдят на **Иванка Николова Николова** научната степен “Доктор на науките” по професионално направление 4.3 Биологични науки.

22.05.2025

Рецензент:

проф.д-р Петя Христова