

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Ирен Белчева, дм, дмн  
Институт по Невробиология-БАН

**Относно:** обявения конкурс за заемане на академичната длъжност „професор” в област на висшето образование: 7.1. Медицина, научна специалност „Фармакология“ за нуждите на направление „Поведенческа невробиология“, ИНБ-БАН, обявен в ДВ брой 88 от 03.11.2017 г.

Със заповед на Директора на ИНБ, БАН, № 102/15.02.2018 г. съм определена за член на научно жури по процедура за придобиване на академичната длъжност “ Професор“. С решение на научното жури съм определена за рецензент по конкурса за академичната длъжност “ Професор” за нуждите на направление „Поведенческа невробиология“, ИНБ-БАН.

За участие в конкурса са подадени документи от единствен кандидат доц. д-р Яна Димитрова Чекаларова, доцент в Институт по невробиология-БАН.

При изготвяне на настоящата рецензия са спазвани изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, а също и на Правилника за развитието на академичния състав в Институт по невробиология-БАН.

Декларирам, че нямам съвместни публикации с кандидатката.

Изпреварвайки изложението, още тук искам да подчертая своето положително отношение към изграждането на специалисти в междудисциплинарните насоки на съвременната фундаментална и приложна наука. Със задоволство отбелязвам, че доц. Яна Чекаларова е именно такъв, инердисциплинарен, изграден учен с международна известност.

### **Професионално развитие**

Яна Димитрова Чекаларова е родена през 1966 г. в гр. Пловдив. Завършила е магистратура по биофизика и радиобиология в Биологически факултет при СУ „Климент Охридски” през 1990 г. През 1991 година постъпва като специалист в Институт по биофизика, БАН, където работи до 1995 г. През същата година (1995 г.) тя се премества в ИНБ-БАН от където започва и нейното й научно развитие. Развитието на д-р Чекаларова преминава последователно през всички длъжности: н.с. III ст. (1996 - 2000 г.), н.с. II ст. (2000 - 2004 г.), н.с. I ст. (2004 – 2010 г.) и от 2010 г. до сега е доцент (ВАК) по

фармакология към направление „Поведенческа невробиология“, ИНБ-БАН. От 2017 г. е Ръководител на Направление „Поведенческа невробиология“.

Яна Чекаларова защитава дисертационен труд за удостояване с образователната и научна степен „доктор“ през 2014 г. на тема “Проучване ролята на ангиотензиновата и аденозинова модулаторни системи и техни взаимоотношения при гърчово-пристъпната възбудимост“.

Доц. Яна Чекаларова е била на специализации в Медицински факултет, Департамент по Физиология, Университет Патра, Гърция (1999–2000 г.). Спечелила е стипендии - от Министерството на образованието и науката, Гърция в рамките на Българо-гръцко споразумение (2 x 6 месеца), от NATO (2000 г. 3 месеца) Science Fellowship Programme в Институт по Физиология, Департамент по Епилептология, Чешка Академия на Науките, от CEERC IBRO (2005 г. 3 месеца) в Институт по Физиология, Департамент по Епилептология, ЧАН, Чешка Република, от DFG (2009 г. 1 месец), Хумболтов Университет, Берлин, Германия, от JSPS (2010 г. 1 месец) National Research Universities, Оказаки, Япония и от FWO-Flanders (2010-2012 г. 3 x 1 месец) Свободен Университет Брюксел, Белгия.

В настоящия конкурс доц. Яна Чекаларова участва с широка поредица от научни данни и документи характеризиращи научната ѝ и организационна дейност. Част от тези материали са вече рецензирани и оценявани при защитата на дисертационния ѝ труд и при хабилитацията ѝ за доцент.

Представените от доц. Я. Чекаларова материали за участие в конкурса ясно очертават основни направления в нейната дейност:

1. Научно-изследователска дейност
2. Учебно-преподавателска дейност
3. Научно-организационна дейност

#### **1. Научно-изследователска дейност**

В конкурса за професор доц. Чекаларова е представила 73 публикации, разпределени, както следва :

**Научни статии, включени в дисертационен труд за образователната и научна степен „доктор“** - 10 публикации (от № 3 до № 14 от общия списък с всички научни трудове).

**Научни статии, включени в хабилитацията за доцент** - 15 публикации (№ № 1, 2, 12, 13, 14, 15 и от № 20 до № 28 от общия списък с всички научни трудове).

**Научни статии по обявения конкурс за “ професор “** - 35 публикации (от № 29 до № 73) .

От статиите 29 са в научни списания с импакт фактор, като в 21 от тях доц. Чекаларова е първи автор. От приложения списък на публикациите прави впечатление, че от 1996 г. тя



систематично публикува в престижни чуждестранни списания (Brain Research, Brain Research Bulletin, Epilepsy & Behavior, Behavior Pharmacology, Epilepsy Research, Cellular and Molecular Neurobiology, Life Sciences, Neurobiology of Disease). От анализа се вижда, че доц. Чекаларова е водещ автор в 74% от публикациите, които са много добре представени в международното научно пространство. Общият импакт фактор на статиите, с които кандидатката участва в конкурса е 55.646. Цитиранията на статиите, включени в конкурса за професор са 129 (по Scopus и Web of Science).

Експерименталните постановки, които използва авторката са адекватни за извършване на изследванията, предмет на изброените публикации.

Нейните публикации са колективни трудове, но в по-голямата част от тях е водещия изследовател. За мен е безспорно, че в теоретичен и експериментален аспект изследванията, в най-голямата си част, са лична заслуга на доц. Чекаларова.

#### *Участия в научни прояви (конгреси, конференции)*

Доц. Яна Чекаларова представя списък от 46 публикувани резюмета на изнесени научни съобщения на наши и чужди форуми. В 11 от публикуваните резюмета Чекаларова е на първо място, на 10 е последен автор и в останалите на друга позиция, т.е. в голяма част от тях тя има водещо участие.

Научно-изследователската работа на доц. Чекаларова съответства на научната специалност, по която е обявен конкурса.

#### *Научни приноси по темата на обявения конкурс за професор по фармакология*

Направени са много съществени, с приоритетен характер научни приноси в изследваните от нея проблеми. Доц. Чекаларова представя научните си приноси, удачно групирани в 6 основни раздела:

***I. Приноси, свързани с ефекти на мелатонин, агомелатин и системното физическо натоварване при пост-епилептичен статус – индуциран модел на темпорална епилепсия (статии № № 29, 31, 37, 38, 43, 48, 49, 53, 54, 55, 61, 65, 67).***

В комплексни и системно проведени изследвания, е установено, че модела на темпорална епилепсия, индуциран с каинова киселина (КА) се характеризира с коморбидна депресия и е подходящ за проучване на нови терапевтични подходи /фармакологични и алтернативни/ за третиране на съпътстващите хроничната фаза на епилепсия нарушения.

За първи път е показано, че:

- моделът на коморбидна хипертония и епилепсия се характеризира с по-тежка форма на епилептиформена активност и отклонения в поведението.

- при модел на епилептичен статус, предизвикан с КА, при нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове (SHRs) липсва пряка връзка между антиконвулсивния и антиоксидантния ефект на мелатонина. Мелатонинът проявява порода-зависими разлики в ефектите си като упражнява антиепилептогенен и невропротективен ефект в СА1 полето на хипокампа и пириформената кора, без да коригира понижените нива на 5-НТ в



хипокампа, както и поведенческите отклонения, включително импулсивен тип поведение, коморбидна депресия и увреждания на пространствената памет при SHRs. При нормотензивни плъхове мелатонинът има антиконвулсивен ефект след ЕС, подобрява поведенческите аномалии, повишава понижените нива на 5-НТ в хипокамп и проявява невропротективен ефект в СА1 полето на хипокампа и пириформената кора.

Приоритет са установените ефектите на агомелатин (селективен МТ<sub>1</sub> и МТ<sub>2</sub> рецепторен агонист и 5-НТ<sub>2С</sub> антагонист) върху епилептиформената активност, поведенческите и морфологичните промени през хроничната фаза на епилепсия. Показано е, че агомелатин, за разлика от мелатонина няма антиконвулсивен ефект, но проявява по-силно невропротективно действие в хипокампалните СА1, СА2 и СА3 полета, в хилуса на гирус дентатус, пириформената кора и базолатерално ядро на амигдалата, свързано с едновременното активиране на МТ и блокиране на 5-НТ<sub>2С</sub> рецепторите.

За първи път е проучена ролята на аеробната тренировка, прилагана като алтернативен подход за коригиране на усложненията от ЕС при модел на коморбидна хипертония и епилепсия. Установено е, че продължителната тренировка на лактатния праг облекчава КА-индуцирания ЕС, потискайки епилептогенезата и последствията ѝ върху честотата на спонтанна гърчова активност, коморбидна депресия и когнитивни увреждания у SHRs, като тези ефекти корелират с повишено отделяне на серотонин от хипокампа. Аеробната тренировка не предотвратява развитието на хронична епилепсия и няма невропротективен ефект по отношение на невроналната загуба в лимбичните структури при status epilepticus.

## *II. Приноси, свързани с проучвания върху ролята на невропептида ангиотензин II и АТ<sub>1</sub> рецепторите при пост-епилептичен статус - индуциран модел на темпорална епилепсия (статии № № 32, 35, 41, 42, 45, 51, 52, 59, 70, 73).*

За първи път е установено, че Анг II инфузиран хронично i.c.v. на нормотензивни плъхове утжнява епилептогенезата чрез скъсяване на латентния период за поява на спонтанни епилептични пристъпи и увеличаване на честота им, но същевременно през хроничната фаза на епилепсията оказва невропротекция в СА1 полето на хипокампа. Продължителната инфузия с Анг II след ЕС допълнително утжнява коморбидната депресия и хиперактивност, характерни за двете фази на денонощния цикъл.

Получени са оригинални данни, че субхроничната i.p. инфузия със селективния АТ<sub>1</sub> рецепторен антагонист лосартан преди ЕС облекчава развитието му при SHRs, което корелира с потискане на оксидативния стрес. Лосартан, прилаган след ЕС проявява антиконвулсивен ефект като понижава честотата на спонтанната епилептиформена активност при SHRs и нормотензивни плъхове. Лосартанът при модел на коморбидна хипертония и епилепсия проявява невропротективен ефект в СА3 полето на хипокампа и хилуса на гирус дентатус, а при нормотензивни плъхове и в СА1 полето на хипокампа. Структура-специфичната невропротекция при двете породи плъхове корелира с разлики в ефикасността на препарата върху наблюдаваните поведенчески отклонения. Докато



лосартанът облекчава коморбидната депресия и хиперактивност, характерни за светлата фаза на денонощния цикъл през хроничната фаза на епилепсия, при нормотензивни плъхове, продължителното блокиране на AT<sub>1</sub> рецептори не повлиява поведенческите промени при SHRс.

Интерес представляват данните, че AT<sub>1</sub> рецепторния антагонист ZD 7155 потиска КА-индуцираното повишено освобождаване на моноамините без да повлиява хода на експресия на моторните гърчове при две породи плъхове Вистар Киото и SHRс. Допуска се, че липсва директна връзка между гърчовата чувствителност при ЕС, адаптивните промени в допамин, норадреналин и серотонин в хипокампа и коморбидната хипертония при третиране с AT<sub>1</sub> рецепторен антагонист ZD 7155.

Получени са оригинални данни, че блокирането на AT<sub>1</sub> рецепторите с лосартан в периода на епилептогенезата потиска в по-голяма степен КА-индуцираната повишена експресия на AT<sub>1</sub> рецепторите в хипокампа на SHRс в сравнение с нормотензивни плъхове.

### *III. Приноси, свързани с ефекти на агомелатин върху поведенчески, биохимични и морфологични промени при модели на мелатонинов дефицит (статии № № 46, 60, 69).*

Приносен характер имат данните, че мелатониновия дефицит се характеризира с разстройство в циркадианната ритмика на освобождаване на мелатонин и кортикостерон в плазма. Установено е, че агомелатин, приложен i.p. субхронично проявява антидепресивен ефект, коригира промените в 5-HT освобождаване в хипокамп до контролни нива, облекчава хиперактивирания ос хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза и упражнява невропротективен ефект в хипокамп, базолатерална амигдала и пириформена кора у Вистар плъхове, без да коригира някои от съпътстващите пинеалектомията поведенчески аномалии. Антидепресивната ефективност на агомелатина при модел на мелатонинов дефицит с хронично прилагане на светлинен режим у плъхове е свързана с коригиране на нарушения денонощен ритъм на секрецията на мелатонин в плазма, но не и с промени в циркадния ритъм на освобождаване на кортикостерон.

### *IV. Приноси, свързани с постнатално третиране с кофеин - временни и дълготрайни промени в мозъчната възбудимост, вкл. гърчово-пристъпната чувствителност (статии № № 30, 33, 39, 40, 44).*

Получени са оригинални данни показващи, че ефектите на постнаталното третиране с кофеин върху поведението зависят от дозата, онтогенетичния период на прилагане и възрастта на тестиране. Така, третирането с кофеин през постнатален период P7-P11 нарушава двигателната активност, включително и у зрели плъхове, през P13-P17 оказва временни промени в двигателните реакции, през P25 и P32 двигателните нарушения напълно отшумяват в зряла възраст.

Приоритет е, че третирането с кофеин през постнаталния период и възрастта на тестиране са определящи фактори за посоката на промени в гърчово-пристъпната възбудимост. Установено е, че аденозиновата модулаторна невромедиаторна система повлиява различно възбудимата глутаматергична и инхибиторната ГАМК-ергична система в периода на мозъчното развитие, което обуславя доза- и модел-зависими различия в ефектите на постнаталното потискане на A1/A2 рецепторите върху гърчовата чувствителност. Получените данни, говорят, че потискането на аденозиновата система през онтогенезата обуславя пластични промени свързани с гърчово-пристъпната чувствителност, чиято стабилност и посока се определя от периода на постнатално манипулиране на модулаторната система.

*V. Приноси, свързани с хроничното третиране с кофеин при модел на депресия – роля на мозъчните моноамини в антидепресивните ефекти на алкалоида (статии № № 34, 36).*

При експериментален модел на депресия на гризачи, за първи път е показано, че допаминергичната и серотонинергична невромедиаторни системи в хипокампа имат роля в механизмите, обуславящи антидепресивния и анксиолитичен ефект на кофеина.

*VI. Приноси, свързани с фармакологичния скрининг на новосинтезирани ароилхидразони на 2H-хромен и кумарин карбалдехидите с потенциална антиконвулсивна активност (статия № 62).*

Установено е, че хидразоновите производни са подходящи структурни единици при разработването на потенциални антиконвулсанти. Изяснено е, че новосинтезираните съединения не показват невротоксичност, а активността им варира при различните тестове в зависимост от хидразидния остатък и вида на хроменовия скелет. Най-изразена антиконвулсивна активност е установена за 2-фурил-заместения 2H-хромен.

## **2. Учебно-преподавателска дейност**

Доц. Чекаларова е водила упражнения по физиология на студенти по медицина към МУ-София (2011-2012 г.). От 2014 г. и до сега води упражнения по физиология на студенти по медицина на български и английски език в Медицински Факултет, СУ „Климент Охридски“. Учебно-преподавателската натовареност на доц. Чекаларова през последните 4 години за преподаването на български език е средно годишно по 189 часа и 89 часа на английски език. От 2016 г и понастоящем е ментор на студенти-практиканти по програма „Студентски практики- Фаза 1 като част от приоритетна ос „Образование и учене през целия живот“ Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“.



Под научното ръководство на доц. Чекаларова са защитили: 1 дипломант от Биологическия факултет към СУ "Св. Кл. Охридски (2011 г.), 1 докторант, защитил през 2017 г. и 1 докторант от ИНБ, БАН, отчислен с право на защита.

Тези данни сочат, че тя не само покрива, но и значително надхвърля критериите за „професор“.

### **3. Научно-организационна дейност**

Освен непосредствено включване в научно-изследователската работа, доц. Яна Чекаларова активно участва в организирането ѝ. Непосредствено е участвала в написването, планирането и експерименталната работа на общо 32 проекта. Тя е била ръководител на 1 договор и координатор от страна на ИНБ, БАН на 2 договора с Фонд „Научни изследвания“, координатор от страна на ИНБ, БАН на 6 проекта по ЕБР, от които 4 с Чешката Академия на Науките, 1 финансиран от FWO с Vrije University Brussel и 1 финансиран от Федерален Университет Piauí, Бразилия.

Участвала е в 23 проекта - 1 с Фонд „НИ“; 15 с Медицински Университет, София; 6 с Медицински Университет, Плевен и 1 с Медицински Университет, Пловдив.

Доц. Чекаларова е член на редколегията на Drug Development Research (Publisher Wiley). За последните 10 години е рецензирала 50 статии за публикуване в чуждестранни научни списания.

Член е на Българско дружество по Физиологични науки и Българско дружество по Фармакология.

От 2011 г. и понастоящем доц. Чекаларова е секретар на НС при ИНБ, БАН.

### **VI. Лични впечатления**

Познавам доц. Яна Чекаларова от постъпването ѝ в Института. Личните ми впечатления от Чекаларова, като инициативен и лоялен, мотивиран и много организиран учен изследовател, са отлични. Доц. Чекаларова е ерудирани учен, който споделя опита и знанията си с младите колеги.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В заключение искам още веднъж да подчертая, че доц. Яна Чекаларова е изграден и ерудирани научен работник. Резултатите от нейните проучвания в областта на фармакологията са заслужено признати и оценени от нашата и международната научна общност. Доц. Яна Чекаларова има резултатна научно-образователна дейност с докторанти и млади учени, която заслужава висока оценка.

Въз основа на общата преценка на качествата и достиженията на участничката в конкурса, профила на научните ѝ изследвания и показателите за научната ѝ активност, нейната преподавателска дейност, считам, че доц. Яна Чекаларова не само отговаря, но значително надхвърля всички изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за прилагането му, Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на

академични длъжности в ИНБ-БАН и Качествените и количествени критерии за развитие на академичния състав на ИНБ-БАН за заемане на академичната длъжност "ПРОФЕСОР".

Въз основа на гореизложеното, оценката ми е изцяло положителна и с убеденост предлагам на уважаемите членове на специализираното Научното жури да препоръча на Научния Съвет при ИНБ, БАН да избере доц. д-р Яна Димитрова Чекаларова, за „ПРОФЕСОР“ по фармакология към направление „Поведенческа невробиология“, ИНБ-БАН.

14.05.2018 г.  
София

Рецензент:



/проф. д-р И. Белчева, дм, дмн/