

Рецензия

на дисертационния труд на Капка Ангелова Манчева, докторант на Институт по Биофизика и Биомедицинско инженерство, БАН на тема “ЕФЕКТИ НА КОАКТИВНОСТТА НА МУСКУЛИТЕ АНТАГОНИСТИ И ПРОПРИОЦЕПТИВНАТА СТИМУЛАЦИЯ ВЪРХУ ВЪЗБУДИМОСТТА НА ДВИГАТЕЛНАТА КОРА НА МОЗЪКА” от доц. д-р Доля Тошкова Филипова, дм, лекар в Университетска болница “Софиямед”, съгласно заповед № 585/28.11.2014 на основание на решение на Научния съвет (протокол № 18/25.11.2014)

Биографични данни на докторанта: Капка Ангелова Манчева е родена на 05.09.1984г в гр. Враца. Завършила е СОУ „Христо Ботев“, гр. Враца, паралелка със засилено обучение по биология, химия, информатика и английски език и Софийски Университет „Св.Климент Охридски” – 2003 -2009, като бакалавър по биология и магистър по паразитология. От 2009г е биолог в Институт по Биофизика, БАН. От януари 2010 до юни 2013 е редовен докторант в Институт по Биофизика и Биомедицинско Инженерство, БАН. От 2013 е отчислена с право на защита и е биолог в същия институт.

Капка Манчева е получила грамота и парична награда за най-добро представяне в направление „Възбудими структури и двигателна дейност” от проведената на 2 октомври 2014 г. в София „Научна сесия за докторанти и млади учени „Биомедицина и качество на живот“, организирана от ИБФБМИ-БАН.

Представеният дисертационният труд от Капка Манчева “ЕФЕКТИ НА КОАКТИВНОСТТА НА МУСКУЛИТЕ АНТАГОНИСТИ И ПРОПРИОЦЕПТИВНАТА СТИМУЛАЦИЯ ВЪРХУ ВЪЗБУДИМОСТТА НА ДВИГАТЕЛНАТА КОРА НА МОЗЪКА” цели проучване на взаимовръзката между възбудните и задръжни процеси на двигателна дейност на спинално и кортикално ниво. Независимо от натрупаните познания по неврофизиология и патофизиология за моторна програма, която е резултат от взаимната обработка на информацията от супраспиналните центрове, спиналните мрежи и аферентната обратна връзка, все още взаимовръзката между аферентната и еферентната сигнализация и сетивно- двигателната интеграция за планиране, извършване, организация и обучение на движението е ненапълно изяснена. Познанията в тази област са от съществено значение, както за оптимизиране на ежедневната дейност на човека, за спортната физиология, трудовата медицина, така и за редица социално значими заболявания с двигателни нарушения, като паркинсонова болест, множествена склероза, парези, парализи и др. Това определя значимостта и актуалността на дисертационния труд.

Обща характеристика на дисертационния труд: Дисертационният труд включва 140 страници, структуриран по следния начин - заглавна страница -1, съкращения-1, съдържание – 2,

увод-1 стр., литературен обзор-43, цел и задачи -2, материал и методи -18, резултати-17, обсъждане – 16, изводи -2, приноси-1, библиография – 36. Онагледен е с 27 фигури и 2 таблици. Литературният обзор е богат е на цитирани източници, включва съвременните познания по проблема, като 173 или 36% са цитиранията са от последните десет години. Библиографската справка съдържа 478 автора, 4 от тях на кирилица, останалите на латиница, което надхвърля изискванията и показва отличната осведоменост на докторанта и добро познаване на неврофизиологичната литература.

Разгледано е участието на основните структури – моторна, премоторна и допълнителна моторна кора, малък мозък, базални ганглии, мозъчен ствол в организацията на двигателната дейност. 27 страници от обзора са посветени на ТМС (Hallett 2000), методичните подходи и видове бобини, като неинвазивен метод за активирането на различни невронни популации и оценка на възбудимостта на двигателната кора, за проследяване на интракортикалните инхибиторни и възбудни процеси в микроинтервали от време, свързани с волевия двигателен контрол и хемисферната асиметрия. Разгледана е и взаимовръзката между коактивността на мускулите антагонисти и двигателната кора при управлението и контрола на движенията. За доброто възприемане на методичната част допринася онагледяването на обзора със 7 фигури.

Обзорната част остава с превес спрямо текстоалната част на останалите глави от дисертацията.

Целта на дисертационния труд – “да се изследват влиянието на коактивността на мускулите антагонисти и ефектът на проприоцептивната стимулация върху възбудимостта на двигателната кора” и поставените 6 задачи, произтичащи от целта на работата, са формулирани ясно.

Преди формулирането на поставените цел и задачи е дадена кратка обосновка за произтичащата цел, задачите и приложени методи в дисертационния труд.

Материал и методи:

Изясняване на неврофизиологичните механизми на сетивно-двигателната интеграция , чрез метода на транскраниална магнитна стимулация (ТМС) , моторни евокирани потенциали (МЕП), и т. нар. “кортикален silent period” е един оригинален, широкоспектърен подход за решаването на поставената цел и задачи, изложени на 18 страници. За по-доброто възприемане на методичната част тя е онагледена със 7 фигури. Освен прилагането на конвенционални методи – записване на електромиограма от мускули на доминантната и недоминантна ръка и изследване на времето на реакция, се прилага и ТМС, МЕП, евокиран при стимулацията и последвалия период на мълчание – т. нар. кортикален silent period. TMS се използва за оценка на възбудимостта на двигателната кора, свързана с представителството на изследвания мускул. Мускулите за записване на електромиограмата са подходящо подбрани в зависимост от приоритетното им представителство върху двигателната кора. Комбинирането на два последователни транскраниални магнитни стимула (paired-pulse TMS, ppTMS) с мускулна

вибрация и електромиографска регистрация, позволява да се изследват сетивно-двигателната интеграция и процесите на инхибиция и фацитация на спинално и кортикално ниво.

Експерименталните протоколи включват максималното стандартизиране на условията на изследване, повторемост на стимулациите и вида на мускулна активност, което определя и надеждността на получените резултати.

Приложен е набор от най – съвременни статистически програми - Statistica 7, Matlab, Mann-Whitney U тест, Kruskal-Wallis, еднофакторна и двуфакторна ANOVA, приложени в зависимост от разпределението на данните – равномерно или не, оценено чрез Kolmogorov-Smirnov тест, пост хок анализи. Записаните в DIAdem и Eksell данни са визуализирани и анализирани с различни програми създадени в Matlab.

Резултати: На базата на методичните подходи, на извършената значителна по обем работа и статистически обработки са получени резултати, напълно достатъчни за формулирането на изводи и приноси. Данните от статистическата обработка на резултатите са представени много добре в 11 фигури и 2 таблици. Добре би било в раздела “Резултати” да се представят и нативни записи от кортикалния период на мълчание от проведените изследвания, които нагледно биха демонстрирали различията.

Показана е зависимост на времето на реакция (RT) от предварителната активност на мускулите агонисти и антагонисти, то е значително скъсено при предварителна активност на мускула агонист в сравнение с тази при релаксиран мускул, като не е намерен статистически достоверен ефект на предварителната селективна активация или ко-активация на мускулите антагонисти.

Установена е зависимост на амплитудата на моторния евокиран потенциал (МЕП) от активността на мускулите агонисти и антагонисти. При релаксиран мускул амплитудата на МЕР е статистически значимо по-малка от тази при активен мускул (абдукция на показалеца или ко-активация на антагонистите), като тя е достоверно по-голяма при изометрична абдукция на агониста в сравнение с измерената при ко-активация на мускулите антагонисти.

Установена е зависимост между интензитета на стимула при TMS и амплитудата на предизвикания моторен отговор и продължителността на кортикалния период на мълчание. С повишаване на интензитета на стимула, както амплитудата на отговора, така и продължителността на кортикалния период на мълчание нарастват.

Продължителността на CSP при коактивност на мускулите антагонисти винаги е значимо по-къса от тази при изометрична абдукция на мускула агонист.

От съществено значение в дисертационния труд са данните от изследвания на хемисферна асиметрия в кортикалните инхибиторни процеси с метода на TMS. Установено е, че продължителността на кортикалния период на мълчание, отведен от недоминантната лява ръка, не зависи от вида мускулна активност. Коактивацията на антагонистите не води до скъсяване на контралатералния кортикален период на мълчание в недоминантната ръка, за разлика от

доминантната ръка, където коактивацията на антагонистите води до скъсяване продължителността на контралатералния кортикален период на мълчание.

При коактивност на мускулите антагонисти, както инхибиторните така и фасилитиращите влияния от доминантната хемисфера към недоминантната ръка са по-силно изразени, отколкото от недоминантната хемисфера към доминантната ръка.

Прилагането на единична или репетитивна стимулация с двойка стимули, кондициониращ и тестващ, и чрез промяна в интензитетите и времевия интервал между стимулите води до наблюдаваните преходни промени в невроналната активност и респективно в мускулните евокирани потенциали (МЕР), показател за кортикомотоневронната възбудимост. Установено е, че при мускулна активност, както при изометрична абдукция на агониста, така и при коактивност на мускулите антагонисти, при прилагането на двойка стимули, продължителността на кортикалния период на мълчание е най-голяма при междустимулен интервал 50 мс и с нарастване на интервала между двата стимула намалява достоверно.

Проприоцептивната стимулация засилва и удължава интракортикалната инхибиция с кратък латентен период, както във вибрирания мускул, така и в неговия невибриран антагонист.

Обсъждането е направено съобразно получените резултати, като в него са включени и 2 фигури. То се базира и на предхождащите достижения на ръководителя на докторанта и на колектива от Института по Биофизика и Биомедицинско инженерство, БАН, както и на съвместните изследвания с Военен университет, Мюнхен, свързани тематично с дисертационния труд. Особено място е отделено на ролята на коровите ГАВАВ-инхибиторни интерневрони и потискането на тяхната активност при коактивацията на мускулите антагонисти, което води до намаляване на инхибиторните влияния върху коровите моторни неврони. В дискусиата проличава отличното познаване на литературата от докторанта и боравенето с литературните данни при интерпретация на резултатите. Тези резултати, отнасящи се до сетивно-двигателната интеграция при извършване на движението, отразяват много сложни неврофизиологични механизми и поставят въпроси, което предопределя бъдещи проучвания, както при здрави, така и за изясняване на патофизиологичните механизми при болни с двигателни нарушения.

Получените интересни и оригинални резултати водят до формулирането на 9 извода и 4 приноса.

Приемам изводите и приносите, като считам, че първите два извода са от съществено значение за спортната физиология и медицина.

Както в изложението, така и в раздела “резултати”, “изводи” и “приноси” има дълги комплицирани изречения, което затруднява тяхното възприемане.

Определението “реципрочна”, отнасящо се за активността на мускулите агонисти, което се появява в изводите и приносите и не е въведено в експерименталните протоколи и резултатите и се различава от физиологичния му смисъл, е излишно.

Направените забележки, предимно редакционни, не намаляват качествата на дисертационния труд.

Представеният автореферат е написан прецизно и дава ясна представа за методичните подходи, получените резултати, интерпретирането им и направените изводи и приноси.

Докторантката представя две публикации по темата на дисертацията в списания с импакт фактор – European Journal of Applied Physiology, 2012 г и Доклади БАН, 2012 г и две участия в научни мероприятия – Национален конгрес на дружеството по физиологични науки, Варна, Октомври 2011г и Научна сесия на докторанти и млади учени по повод 145 годишнината на БАН, 2014г. Публикационната дейност на докторантката е напълно достатъчна за получаване на образователната и научна степен “доктор”.

Заключение: Дисертационният труд е написан на добър научен език, приложени са съвременни методи за анализ и статистическа обработка, данните са адекватно дискутирани. В направената съдържателна дискусия, която се отнася до едни изключително сложни неврофизиологични процеси, проличават научните качества на докторанта, добрата професионална и обща научна култура и отличното боравене с научната литература. Приложена е оригинална методична постановка. Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е сравнително нов метод у нас, който позволява проучване на функционалния интегритет и взаимовръзката между възбудните и задръжни процеси на двигателна дейност на спинално и кортикално ниво, както в норма, така и при различни двигателни нарушения. Въпреки, че в редица държави на Европейския съюз, Канада, САЩ, Израел и др. методът е утвърден, у нас той все още не е добре познат и не се прилага широко в научните изследвания и в клиничната практика. Самият подход на проучване на възбудимостта на двигателната кора при коконтракцията на мускулите антагонисти чрез комбинираното приложение на електромиографския метод и ТМС за оценка на параметрите на коровия период на мълчание и параметри на МЕР, има ясно изразен оригинален и иновативен характер.

Като се има предвид, че напоследък се прави опит методът на ТМС да бъде ползван, като лечебен за модулиране на невропластичните мозъчни процеси при редица двигателни нарушения, паркинсонова болест, когнитивни нарушения, тремор и др., особено при пациенти, резистентни за медикаментозна терапия, то считам, че получените резултати имат не само теоретична, но и потенциално и практична стойност. Получените знания, касаещи сложни механизми на възбудните и задръжни процеси на двигателна дейност в микроинтервали от

време, ще представляват интерес за специалистите, работещи в областта на неврологията, спортната физиология и медицина, двигателната рехабилитация.

Всичко това ми дава основание да предложа на уважаемото жури да присъди на Капка Манчева образователната и научна степен доктор по научна специалност 4.3. “биологични науки”, шифър 01.06.17 “физиология на животните и човека”.

02.02.2015 г.

Подпис:

/Доц. д-р Доля Филипова, дм/