

198 / 04.07.2025

 **INSTITUTE OF NEUROBIOLOGY**
BULGARIAN ACADEMY OF SCIENCES
23, Acad. G. Bonchev Str., 1113 Sofia, Bulgaria
Tel.: 00359-2-979-21-51; Fax: 00359-2-971-91-09
E-MAIL: NEUROBIOLOGY@BIO.BAS.BG

РЕЦЕНЗИЯ

на кандидата за академична длъжност **ДОЦЕНТ**
в *Института по Невробиология* на БАН
КАТЕРИНА СТАМБОЛИЕВА

Катерина Илионова Стамболиева е родена през 1962 г. в Пазарджик. Дипломира се през 1985 г. като инженер по радиоелектроника във ВМЕИ, София и веднага постъпва на работа като конструктор в Института по медицинска техника. Както ще видим по-нататък двесте години, прекарани в разработване на модули и тестване на хард/софтуер на медицинска апаратура са повлияли благоприятно за събиране на опит и знания при конструкцията на специфична апаратура за осъществяване на конкретни изследователски изисквания. През 1987 г. тя вече е в Института по невробиология (тогава по физиология), където остава и до днес. За 25 г. преминава по всички стъпала на академичната кариера и достига до днес до главен асистент. Отначало под ръководството на инж. Давид Попивапов се занимава с методи за обработка и анализ на биологични сигнали. След това, в групата на д-р Валентина Григорова, участва в научната програма на българо-съветския космически експеримент "Шипка" през 1988 и, по-късно в проект с Института по медико-биологични проблеми в Москва (1996-1998) за изучаване на променената отолитова аферентация при едновременно очи-глава-шия. Следват ползотворни проекти в България вече и с изследване на пациенти, съвместно с невролози от болницата Св. Наум на МУ, София: "Стабилизация в условия на неадекватна сензорна аферентация" (Б-534) и "Влияние на сензорни и когнитивни стимули върху мозъчния кръвоток" (Л-1421). Върху на творческата й креативност е създаването на компютъризирана стабилнографска система за изследване на патологични промени при поддържане на равновесието у човека (съвместно с Цветалин Тотев). Всички тези изследвания – предмет на 10 публикации – са обобщени в дисертацията й за доктор по "физиология на животните и човека" от 2007 г. Аз познавам твърде обстойно тази дисертация, тъй като за известно време щях да бъда неин рецензент; затова само ще кажа, че тя бе твърде добра, но не може повече да бъде предмет на обсъждане. Междувременно, още през 2004 г. конструираната нова постурографска система получи ЗЛАТЕН МЕДАЛ на изложението

ЕВРОПЕЙСКИ ИНТЕЛЕКТ в София и с регистрирано като изобретение с патентен # 61749.

Главен асистент Стамболиева защитава подходящо научното си звание с три поредни курса по 30 часа като хоноруван преподавател в дисциплината *Медицинска Информатика* за бакалаври в СУ Климент Охридски и 120 часа упражнения по *Електронни и Полупроводникови Елементи* в Техническия Университет. Тя е и научен консултант на една магистърска дипломна работа.

От представените ми за рецензиране по същество 27 статии се оформят 20 – в български, 5 – в международни списания; 2 - в сборници с редакционни комисии. ImpactFactor на международните достига до 4.784; като прибавим и 5 пъти по 0.219 от списанието *Доклади на БАН*, общата сума от 5.879 изглежда някак твърде скромно... Бройката от OCEM статии в списания с IF е близо до повишените изисквания от ИНБ към длъжността *доцент*. Девет от всички статии са цитирани общо 50 пъти (не бих приел споменаването на един патент за питат). Две от статията са приети за печат (отбелязано е 2011, но имайки предвид правилата за ритмично излизане от печат, правилно е да бъдат означени в "2012").

Научните изследвания на К. Стамболиева могат да бъдат разпределени в следните групи

I. Влияние на промените в сензорната информация от зрителна, вестибуларна и проприоцептивна система. За изучаването им се използва модел за поддържане на статично равновесие при изправен стоеж.

II. Оценка и анализ на функционалното състояние на позно-двигателната система чрез нови методики

III. Клинични изследвания върху пациенти с мозъчно-съдови и хронични мозъчни заболявания

IV. Оценка на качеството на живот при пациенти с хронични неврологични заболявания.

Изследвания върху ефектите от оптокинетична стимулация върху позата са проведени още през 1993 г. Показано е, че освен разлики в стратегията за поддържане на позата между контроли и пациенти, усилването на предпозадните колебания на тялото при изключване на зрителния вход се наблюдава повече у пациентите с декомпенсирана вестибуларна функция (#16). Разгледано

е и различното участие на тоничния вестибулоспинален (ВСП) и вестибулоокуларен (ВОР) рефлекс. Изместването на отолитите във вертикалните полукръжни канали допринася за продължаващия и след стимулация ефект на дестабилизация. Изказва се и смелото предположение, че след дългогодишно наличие на периферни вестибуларни разстройства пациентите развиват такива механизми на централномозъчна адаптация, че дори могат да превъзхождат здрави контроли по отношение на колебанията на тялото (#17). Интересът на авторката към тези сложни взаимоотношения продължава и до 2001 г., когато е показано, че едновременната промяна на перцепция от зрителния вход (затворени очи) и от проприоцептивния вход (стосж върху нестабилна опора) повлиява различно позната стабилност и ВОР (#19). Количествена оценка за ролята на централно предизвикана оптокинестична стимулация е направена в (#36). При скорост от 15°/s (=2.4 Hz) се постигат оптимални промени в позните отклонения, т.е. липса на усещане за движение на собственото тяло и нестабилност. Най-качествено измерване става чрез спектрален анализ, който разкрива условията за интегралните параметри на стабилнограмата промени.

Полезен принос към изследване механизмите на действие на препаратите бетаксипин хидрохлорид върху доброкачествено пароксизмално вертиго е постигнат чрез изследване на такива пациенти с постурографската система. Оказва се, че продължителност на заболяването под 60 дни е критично важно за възможността от възстановяване на кръвотока във вътрешното ухо след премахване на отоконните от полукръжния канал. Това се доказва от различията в средната скорост на колебанията както в медио-латерална, така и в предно-задна посока (#13). Друго проучване разглежда промените при едностранно отпадане функциите на лабиринта, проявени в световъртеж, нистагъм, нестабилна поза и вегетативни явления. Установена е нарастваща отрицателна корелация между колебанията на тялото в двете равнини при затворени очи (при здрави контроли с положителна). Предполага се, че скоростта на колебанията – изразявана в нискочестотни компоненти от спектъра им – се контролира от централни механизми, а амплитудата на колебанията се определя от комбинираната информация, постъпваща от трите сензорни системи (#29). Накрая, изследвано е влиянието на вестибуларната стимулация върху мозъчния кръвоток при транзиторни исхемични атаки. Чрез доплерова сонография върху

срединната мозъчна артерия е намерено атенюиране на рефлексна нарастване на скоростните параметри на кръвотока при пациенти. Тъй като очевидно отслабената реактивност на базалните мозъчни артерии лесно се доказва след вестибуларна стимулация, се предлага използването на дозирани стимулации при ранното диагностициране на дискретни мозъчни увреждания (#25).

Интересно е участието на кандидатката в регистрацията на вестибуларно-свокирани миогенни потенциали, съвместно с изтъкнати клиницисти от Александровска болница (#31). Основен недостатък при изследването на вестибуларната система е невъзможността за локализация на разстройството, особено по отношение на отолитовите органи. Авторите са използвали силни звукови стимули за активиране на сакулус и долната част на вестибуларния нерв. Така е постигнато диференцирано диагностициране на Менниерова болест, остра едностранна или двустранна периферна вестибуларна хипофункция, централни вестибуларни синдроми. Препоръчва се този сравнително лесен метод да бъде неизменна част от съвременна невро-отологична тестова батерия. Уникалната възможност за изследвания по време на космически полет е дала възможност за проверка на въпроса дали асиметрията на вертикалния оптикинетичен нистагъм се дължи на гравитацията. Въз основа на 4 изследвани лица и съпоставката им с доброволци на Земята е направен извод, че централномозъчните влияния са в състояние да потискат отолитната активност и следователно гравитационното поле не е определящо (#11).

По време на този полет е изследвана и промяната в сетивно-двигателната адаптация при генериране на мускулна сила. Намерена е решаваща роля на зрителната обратна връзка за подобряване изпълнението на контролирана сила, участваща в бързо пре-програмирано волево изометрично усилие. Предполага се появата на увеличена синхронизация на двигателните единици след полета, изразено в увеличен брой грешки и увеличена мускулна сила. (#18).

За мен най-стойностната статия е под #14 – не само защото е публикувана в J Physiol Sci (IF-1.4)р не само защото е единствен автор, а защото представя най-стойностното и уникално постижение на кандидата: позните колебания, повлияни от сетивната аферентация. Чрез собствено конструираната платформа (патент за постижение), като използва математическия си опит, авторката разграничава двата компонента на колебанията на тялото около центъра на

тежестта: радиус-вектора на колебанията (представен като Брауново движение) от ъгъла на ротация (подобен на шум от фликър). Доказаните математически нелинейни свойства дават основание за определяне на колебанията като фрактална функция. Двата механизма за постигане на стабилна поза – компенсаторна настройка по механизма на feedback и антиципаторна преднастройка по механизма на feedforward се използват при вроденото участие на проприоцепцията. Зрителният вход служи за стабилизиране в случаи на променена проприоцептивна информация. По същество статията е усъвършенстван вариант на изследване от 2001 г. (#20).

Друга качествена насока е изучаването на възрастовите промени в позната стабилност у деца между 7 и 10 години. Въпреки липсата на промени в антропометричните параметри на 8 годишна възраст е намерено характерно увеличение на средната амплитуда и средния радиус на преместването, както и на общата дължина на траекторията (#21). По-късно тези изследвания са разширени с още изследвани деца – до 176 – и се откриват разлики между момчета и момичета на 8-та година, както и начало на узряване в стратегията за използване на зрителния вход като допълнителна подкрепа за стабилитета към 10-та година (#37).

Много интересно е изследването върху спортисти-гребци на кану и каяк и сравнението им с нетренирани лица (## 15, 32). Оказва се, че гребците имат по-големи и по-бързи отклонения на тялото върху стабилна опора с отворени очи. При затваряне на очите и стоеж върху нестабилна опора те показват по-бързи отклонения, но с по-малка амплитуда от контролните лица. Изказва се хипотеза за различен модел на сензорна интеграция у спортистите: адаптационен дефицит с понижена чувствителност на зрителния и вестибуларния аферентен вход.

Накрая едно истинско фундаментално проучване за тренировката (#33). Чрез определяне на скоростта на проводимост по мускулното влакно е показано, че периферната мускулна умора предизвиква забавяне както у млади гребци (16-18 г.), така и у нетренирани лица. По-високите изходни стойности у спортистите се обясняват с уголемен диаметър на мускулните им влакна поради по-тежки миозинови вериги. По-високите стойности на максимална мускулна контракция се дължат вероятно на по-голяма концентрация на влакна от тип II (?).

Клиничните изследвания, в които К. Стамболиева е взела участие се простират от изследвания на мозъчния кръвоток (## 25,27,30), епилепсия (## 26,28), мигрена (##35), паркинсонизъм и качество на живот (##22,23,24). При такава широка гама от изследвания нейното участие би трябвало да е предимно в методична и анализаторска насока.

У пациенти с транзиторни исхемични атаки каторичната вестибуларна стимулация предизвиква атенюиран ефект върху кръвотока в средната и задната мозъчни артерии; Тонове от 1000 Hz и 100dB за 30 секунди не предизвикват очакваното нормално повишение на систоличния кръвоток и не променят въобще диастоличния. Същата тонална стимулация у болни с мозъчен инфаркт също не предизвикват никакви промени в сравнение със здрави контроли.

Анализът на 6 честотни групи от електроенцефалограмата под влияние на 6 различни противогърчови медикаменти върху 94 пациенти с епилепсия е доста сложен за коментар и обяснение, но си струва труда.

Преводът и валидизирането на въпросника PDQ39 в българския му вариант PDQL-Bg е повече от успешно.

При толкова всеобхватна дейност неминуемо и приносите ще бъдат много, колкото и да съм се опитал да ги концентрирам:

1 Проучване на влиянието на промени в сензорната информация от зрителната, проприоцептивната и вестибуларната системи чрез изследователски модел за поддържане на статично равновесие при изправен стоеж

1. За първи път при изследване на здрави български деца на възраст от 5 до 10 години е установено, че развитието на механизмите на поддържане на равновесието не е линейно зависимо от възрастта и в поддържането на статичното равновесие съществуват междуполови различия. Освен това е установена е възрастово зависима значима промяна в стратегията на депата за поддържане на изправения стоеж към осмата година, при която е увеличена ролята на зрителния вход в поддържане на равновесието.

2. При 15 годишни юноши-спортисти, активно практикуващи водни спортове е показано за първи път, че съществува специфичен модел на поддържане на равновесието на изправения стоеж с доминираща роля на проприоцептивната информация. Предложена е хипотезата, че този специфичен модел на поддържане на спокойно изправен стоеж е следствие от спецификата на

тренировъчния процес, свързан с поддържане на равновесие върху нестабилна водна среда, което намалява чувствителността на зрението и вестибуларния апарат и затруднява ресадaptацията след слизане на стабилна земя.

3. При пациенти с паническо разстройство са получени оригинални данни за отсъствие на разлики с контролната група от здрави лица при стоеж с участие на зрителния вход, както при твърда, така и при нестабилна опора, независимо от субективното усещане на пациентите за нестабилност и силно нарушено равновесие в условие на остър сетивен конфликт. Предложена е доста смела хипотеза за активиране на норадренергичното ядро *locus coeruleus* поради страх и влияние върху вестибуларните ядра към влошаване на равновесието.

(Тук би трябвало да сме малко скептични към такива изводи...)!

4. При пациенти с остра едностранна периферна вестибулопатия е установена промяна в начина на поддържане на позата от доминиращи предно-задни колебания и засилване на страничните колебания. Тази промяна се обяснява със създамата се асиметрия между двустранно постъпващата в ЦНС вестибуларна информация поради едностранно промененото функционално състояние на вестибуларния апарат.

5. При пациенти с доброкачествен пароксизмален позиционен световъртеж е установен положителен ефект върху равновесните функции от комбинирано лечение с репозиционираща процедура на Epley и последващо медикаментозно лечение от 20 дни с *Betahistine dihydrochloride*.

6. Установен е противоположен ефект върху равновесието на две различни скорости на стимула при хоризонтална зрителна оптикинетична стимулация на централното зрително поле. Скорост на стимула 5 m/s води до увеличение, докато 15 m/s до водят до намаление на средната спектрална мощност на позните колебания. (Не е дадено предположение за причината на този феномен).

7. Показано е, че волевата ротация на главата в хоризонталната равнина при отворен зрителен вход има дестабилизиращо въздействие върху поддържането на равновесието и води до нарастване на вестибуло-очnodвигателните реакции, независимо от вида на опората. Последващият ефект от тази стимулация с нарастване на позните колебания при стоеж върху твърда опора с участие на зрителния вход единствено при пациенти с декомпенсирани периферни вестибуларни нарушения, докато при пациентите с централна и компенсирана периферна симптоматика, ефектът на стимулация е противоположен.

8. При комбинирана стимулация между централен оптокинетичен нистагъм и активна вестибуларна стимулация е установено възникване на сензорен конфликт поради дисбаланс между двата рефлекса; оптокинетичният е предизвикан от централни механизми, а вестибулоочния рефлекс – от ротацията на главата. При патологични изменения той не може да бъде компенсиран с активизиране дейността на вестибуларната система.

9. Показано е увеличение на максималната мускулна сила на ръкохвата при волево изометрично усилие след краткотраен десетдневен космически полет. Получени са оригинални данни за наличието след полета на гръпци във възпроизвеждането на мускулното усилие без зрителна обратна връзка в посока на свръхоценка, което вероятно се дължи на увеличена синхронизация на двигателните единици и на различните мускули, осъществяващи ръкохвата.

10. Изследвано е влиянието на пребиваването в безтегловност при краткотраен десетдневен и дълготраен осем месечен космически полет върху оптокинетичната реакция при нистагъм с движение на двувъетна лепти във вертикална посока. Не е отбелязана зависимост на предизвикания от централна оптокинетична стимулация нистагъм към гравитационното поле.

II Клинични изследвания при мозъчно-съдови и хронични мозъчни заболявания

11. Показано е, че при здрави лица прилагането на външна вестибуларна или слухова стимулация предизвиква различни промени в показателите, характеризиращи мозъчната хемодинамика: вестибуларен калоричен стимул предизвиква значимо нарастване на стойностите на систолната, средната и диастолната скорост на кръвния ток в средната мозъчна артерия, докато силен акустичен стимул значимо повишава единствено систолната скорост. Вероятната причина за повишаване на кръвния ток е свързана с механизма на въздействие на прилаганите стимули, активиращ вазомоторни рефлекс и промени в секрецията на “стрес” хормоните, което при нормално функционираща авторегулация на мозъчния кръвоток създава адекватна реакция на вестибуларно или акустично дразнене и повишава кръвоснабдяването на мозъка.

12. Установено е, че при пациенти с транзиторни исхемични атаки във вертебробазиларната система и при пациенти с едностранен мозъчен инфаркт прилагането на слухова стимулация не предизвиква значимо нарастване в

сistolната, средната и диastолната скорост на кръвния ток в средната мозъчна артерия в сравнение със здрави лица. Липсата на промени в скоростта на мозъчния кръвен ток при тези пациенти вероятно се дължи на нарушена авторегулация в мозъчното кръвообръщение.

13. Посредством количествен спектрален анализ са установени значими промени в спонтанната ЕЕГ активност на пациенти с епилепсия. Най-съществени промени са намерени в абсолютната и относителна амплитуда, пиковата, медианната и средната честоти в целия спектър. Оценен е ефектът на седем нови антиепилептични медикаменти върху промените в спонтанната ЕЕГ активност посредством количествена оценка и сравнителен анализ на спектралните показатели.

III Въвеждане на нови методики за оценка и анализ на функционалното състояние на позно-двигателната система

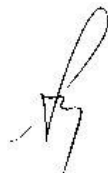
14. Разработен е оригинален модел за оценка на равновесните функции чрез нелинеен анализ на позните колебания. Установено е, че при здрави лица позните колебания, представени като времеви редове (премествания в двете ортогонални направления), както и като радиус вектор на преместване и ъгъл на завъртане на проекцията на общия център на тежестта в равнината под стъпалата, имат фрактална структура. Показано е, че промяната в информацията, постъпваща от зрителния и проприоцептивния вход не променя фракталната същност на процеса.

15. Оценена е периферната мускулна умора преди и след изометрично усилие на юноши - спортни гребци и нетренирани лица чрез скоростта на провеждане по мускулното влакно, измерена при повърхностно отвеждане на миоелектричната активност. Установено е, че скоростта на провеждане по мускулните влакна на спортистите преди умората е значимо по-висока от тази на нетренираните младежи за различни нива на мускулно усилие. Показано е, че спортистите имат и по-голяма максимална сила на изометричното усилие което най-вероятно се дължи на увеличаване на диаметъра на мускулните влакна. След периферна мускулна умора е установено намаление на скоростта на провеждане и при двете групи изследвани лица.

Освен научните постижения могат да се изтъкнат и други достойни качества на кандидатката: умение да работи както с академични, така и с клинични, а също и със спортни експерти. Същото важи и за изследваните от нея лица – от невръстни деца до тежки клинично лежащи пациенти. Освен това тя е незаменим сътрудник за всеки по отношение на математическо-анализаторската работа върху натрупаните данни. Имам и лични впечатления за нейното доброжелателно отношение към колектива и желанието ѝ да оказва методична и безкористна помощ в обучението – нещо, което ще ѝ трябва в бъднината на доцент.

Затова препоръчвам на почитаемото жури да ѝ присъди академичната длъжност *ДОЦЕНТ* в областта на биологичните науки (бивша физиология, 01.06.17.).

4. 4. 2012.
София



проф. Божидар Димитров, д.м.п.

Лаборатория по психофизиология и невропсихология
Секция по психология на развитието и здравето
Департамент по психология
Институт за изследване на населението и човеска
Българска Академия на Науките