

376/13.05.19

РЕЦЕНЗИЯ

от чл.-кор. Андон Радев Косев, на дисертационния труд на докторанта на самостоятелна подготовка Пламенка Христова Нанова, асистент в Института по невробиология при БАН, със заглавие „*Половите различия при преработка на информацията в хода на развитието: събитийно-свързани мозъчни потенциали и осцилаторна динамика*“ за придобиване на ОНС „Доктор“

Дисертацията е написана на общо 139 страници и има почти стандартна структура, като общата дискусия на получените резултати е заменена от наличието на дискусии в края на всяка от основните три части на раздела „Експерименти“, където тези резултати са изложени. Текстът на дисертацията е илюстриран с 20 фигури, като 15 от тях са свързани с представяне на собствените резултати в главата „Изследвания“, където са използвани и 6 таблици.

В дисертацията са обобщени резултатите публикувани в три статии, като две от тях са в реномираното списание - *Clinical Neurophysiology*, публикувани през 2008 г. и 2011 г. с импакт фактор, съответно 2,972 и 3,406. Третата публикация е в списание с SJR – *International Journal of Bioautomation* (2018). Трябва да се отбележи, че П. Нанова е първи автор и в трите публикации. Публикациите в *Clinical Neurophysiology* са получили и сериозна международна оценка, като имат общо 35 цитирания, респективно 24 и 11 цитирания.

Малко са областите на проучване, свързани с изследването на мозъчните функции, които предизвикват толкова много острота и спорове, както въпросите за половите разлики. Тук основният въпрос е доколко тези различия и съответно различните способности на двата пола са социално обособени, или биологичните фактори също имат съществен принос. Затова изследванията в дисертацията посветени на половите разлики при преработка на информация с използването на неврофизиологични методи без съмнение са актуални.

Обзорът е стегнат (27 страници) и прави добро впечатление с удачното си структуриране, актуалност и целенасоченост. В него са представени данни за невроанатомичните полови разлики по отношение на общия мозъчен размер, коровите и подкоровите структури, свързани с преноса и преработката на сетивна и двигателна информация, както и с когнитивните функции. Направен е преглед на влиянието на половите хормони върху кортикалното развитие, слуховия апарат върху някои когнитивни способности. Представени са половите разлики във функционалната активация на мозъка при преработка на информация, получена с използването на функционален ядрено-магнитен резонанс (fMRI). Обобщени са хипотезите, че различната функционална активация е свързана с полови разлики в невро-функционалното включване, в съзряването на съответните мозъчни области или в използването на различни стратегии от представителите на двата пола при решаването на една и съща задача. Особено внимание е отделено на литературни данни за полови разлики в неврофизиологичните механизми при преработка на сензорна информация, процесите на внимание, паметта, емоциите и др. Различията са показани, както за изградени възрастни лица, така и за периода на растеж и формиране на мозъчните структури. От обобщението в края на литературния обзор следват съвсем логично целта на изследванията и конкретните експериментални задачи.

„ЦЕЛТА на настоящата работа е: да се изследват неврофизиологичните основи на половите разлики при преработката на сензорна, сензо-моторна и когнитивна информация в детска възраст и в хода на развитието при човека чрез регистрация и анализ на мозъчна биоелектрична активност.“

За постигане на тази цел са формулирани **две основни задачи:**

1. Да се определи функционалната специфичност на половите разлики. Дали разликите се наблюдават при всички механизми свързани с преработката на информацията или се отнасят до специфични процеси – сензорни, сензорно-двигателни или когнитивни.
2. Да се проследи възрастовата динамика на половите разлики при преработка на сензорна, сензорно-моторна и когнитивна информация у деца.

За постигането на поставените задачи се предполага използването на спектрален анализ на електроенцефалограмата (ЕЕГ), мозъчни събитийно-свързани потенциали (ССП) и мозъчни събитийно-свързани осцилации (ССО).

В раздела “Методика“ (16 страници) в началото е дадена информация за използваните ЕЕГ методи. Тук в известна степен ме смущава използването на определението „обективни“, когато се описват методите. Определено считам, че ЕЕГ методите (тук включвам и ССП и ССО) по принцип са обективни методи, базирани на отвеждането и анализ на мозъчната електрическа активност. Именно поради това използваната методика е адекватна за обективната оценка на неврофизиологичните механизми на преработка на информацията в мозъка. В първата част на раздела е дадена достатъчна (дори в известна степен повече от необходимата) информация за използваните методи.

Използвани са и адекватни експериментални парадигми, при които са включени сензорни и перцептуални процеси, процеси на сензорно-моторна интеграция, процеси, активиращи оперативната памет и процеси на селективно слухово внимание. Изследвани са деца в две експериментални постановки: 36 малки деца от *7 до 10 години* в две възрастови групи (по 18 деца във всяка възрастова група) и 110 юноши в хода на развитието от 9 до 16 години в четири възрастови групи (между 22 и 32 лица във възрастова група). Броят на момчетата и момичетата е един и същ и са подбрани двойки момче-момиче с разлика във възрастта под четири месеца. Всичките изследвани деца са здрави, десноръки, с нормален коефициент на интелигентност и нормални показатели за устойчиво внимание и работна памет.

В изследванията са използвани слухови стимули подавани със случаен между стимулен интервал (3,5 – 6,5 сек.) при три различни условия:

- условие на пасивно слушане (PLC) и тонове с честота 800 Hz;
- задача с проста реакция (SRT), като лицата трябва да реагират възможно най-бързо, чрез натискане на бутон в отговор на тонове с честота 800 Hz;
- серийна задача за заучаване с реакция (SLRT). На децата се предоставят тонове с честота 800 Hz и 1200 Hz. Децата трябва да отговарят с натискане на бутон възможно най-бързо само при стимула от 800 Hz. Двата стимула са равно вероятни и са представени, като повтарящи се еднакви групи от шест стимула, Децата са информирани предварително, че стимулите имат определена последователност и са насочени да я открият.

Трябва да се отбележи, че методичната част е добре илюстрирана, с четири фигури, което улеснява в значителна степен читателя.

Логично, най-голяма по обем (72 страници) е главата, озаглавена „Изследвания“ в която са представени и получените резултати. Тази глава се състои от три части, всяка една от които има структурата на самостоятелна публикация с въвеждаща част, методика, резултати и обсъждането им. Тази форма на представяне има своите предимства, като основен недостатък е, че се получават значителни повторения, главно във въвеждащата част и в дискусията.

Първата част е **„Изследване на неврофизиологичните основи на половите разлики при преработка на информацията в детска възраст чрез събитийно-свързани потенциали.“** Изследваните деца са на възраст от 7 до 10 г., това са малки деца, при които в по-малка степен се очаква влиянието на социалните фактори. Тези деца са в пред-пубертетна и начална пубертетна възраст, което позволява разграничаването на ефекта на половите хормони. Изследваните 36 деца са в две възрастови групи (7-8 и 9-10 години). Основните резултати в тази част са:

- При серийна задача за заучаване с реакция (SLRT) процента на момичета, които успешно откриват последователността в повтарящите се стимули не зависи от възрастта, тъй като този процент е висок и в групата с по-малка възраст. За разлика от момчетата при момчетата от първата възрастова група, този процент е значително по-малък и нараства във втората възрастова група, като се изравнява с този на момчетата от същата възрастова група. При това реакционното време не зависи от пола, а само от възрастта или от взаимодействието на възрастта с паметовото натоварване;
- При анализ на спонтанната ЕЕГ значителен ефект на пола е намерен само за фронталната абсолютна и относителната **тета** активност, която е по-голяма при момичета в сравнение с момчетата независимо от възрастта;
- Намерено е, че амплитудите на ранните компоненти на ССП зависят от взаимодействието на възрастта и пола. Това е резултат от факта, че амплитудите на ранните компоненти (N1, P2 и N2) нарастват с възрастта само при момчетата, докато при момичетата те не се променят;

- По отношение на късните компоненти (N400-700 и P400-700) е установено, че полът на децата влияе върху фронталните и париеалните компоненти. Латентността на фронталния негативен комплекс при момчетата е по-къса от тази на момчетата само при паметово натоварване. Латентността на париеалния позитивен комплекс намалява с възрастта, като тази зависимост показва тенденция да е по-изразена при момчетата.

Споменатите по-горе резултати показват, че скоростта на поведенческите реакции при слухови-моторни задачи не зависи от пола. Докато скоростта на когнитивното развитие зависи от пола. По-бързото когнитивно развитие на момчетата може да се свърже със съответните различия във фронталните и париеалните ендогенни компоненти на ССП.

Втората част е „**Изследване на неврофизиологичните основи на половите разлики при преработка на информацията в детска възраст чрез събитийно-свързани осцилации.**“ Изследвано е влиянието на възрастта, пола, връзката с моторната задача, паметта и отвещдането върху предстимулните rms стойности, максималните амплитуди на единичните отговори и съвпаденията по фаза между единичните реализации. Описани са взаимодействията, в които е включен фактора пол. Основните резултати в тази част са:

- Установено е, че полът влияе върху амплитудата на свързаните със стимула *делта* отговори за времевите интервали 0-200 и 200-400 ms. Париеалната делта активност е по-голяма при по-големите момчета спрямо по-големите момчета за времевия интервал 200-400 ms. Такова различие не е установено за групата на по-малките деца;
- Показано е, че взаимодействието на пола и възрастта влияе върху синхронизацията на *делта*, *тета* (по-големи деца) и *бавна алфа* осцилации, тъй като е значително по-силна при момчета спрямо момчета само за групата на по-големите деца;
- Използвайки множествен регресионен анализ е показано, че влиянието на пола върху ранните компоненти на ССП се осъществява главно чрез полово-специфичното съзряване на тета/алфа синхронизацията и ранните делта осцилации.

Тези резултати показват, че причината за усиленото функционално включване на сензорните процеси при слухова преработка при женския пол вероятно е по-ранното съзряване на времевите синхронизационни свойства на слуховите невронални мрежи, което при момичетата започва на възраст около 9-10 години.

Последната (трета) част е **„Изследване на неврофизиологичните основи на половите разлики при преработка на информацията в хода на развитието чрез събитийно-свързани мозъчни потенциали.“** С цел изследване възрастовата динамика на половите разлики, възрастовият диапазон на изследваните деца е разширен. Изследвани са общо 110 деца и юноши на възраст от 9 до 16 години, разделени на четири възрастови групи: 9–10 годишни (общо 30 изследвани лица), 11–12 годишни (общо 32 изследвани лица), 13–14 годишни (общо 22 изследвани лица) и 15–16 годишни (общо 26 изследвани лица). Във всяка група има еднакъв брой момчета и момичета, които са избрани post-hoc по двойки момче – момиче в съответствие с възрастта (разлика във възрастта по-малка от 4 месеца).

При изследването чрез слушалка в лявото и дясното ухо са представени два рандомизирани слухови стимула (1000 Hz и 1500 Hz). Нискочестотният стимул с вероятност за поява 60% не е целеви. Високочестотният стимул (вероятност за поява 40%) е целеви. Представени са еднакъв брой от всеки стимул в лявото и дясното ухо в две последователни серии: в едната децата са инструктирани да натискат бутон в отговор на целевите стимули, само когато те са представени в дясно, а в другата серия бутонът трябва да се натиска, само когато целевите стимули са представени вляво.

Основните резултати от изследванията са:

- Не са намерени полови различия по отношение на реакционното време за всичките възрастови групи, като РВ намалява с нарастване на възрастта;
- Латентностите на N1, P2, N2 и P3 са по-къси при момичетата спрямо момчетата.
- Латентността на N2 в парietалната област зависи от пола на изследваните лица. Тази латентност при момичетата от възрастовата група от 9 до 16 години намалява, докато при момчетата това намаление започва две години по-късно от 11-12 години и към 15-16 години половите разлики се заличават;

- Амплитудата P2N2 е по-голяма при момчетата спрямо момчетата. Тези разлики са установени само за нецелевите стимули и изчезват след 11 години. Най-общо амплитудата P2N2 намалява в хода на възрастовото развитие, но с различна динамика при момчетата и момчетата. При момчетата това намаление започва с около две години по-късно;
- Полът влияе по различен начин в лявата и в дясната хемисфера, като само в лявата хемисфера има полова разлика, където P2N2 амплитудата е по-голяма при момчетата в сравнение с момчетата;
- В хода на развитието в париеталната област латентността на P3 се променя по различен начин при двата пола. При момчетата между 9 и 14 години намалява, а при момчетата това намаление започва две години по-късно – 11-12 години и след 13 годишна възраст латентността на P3 на момчетата доближава тази на момчетата;
- Амплитудата N2P3 в париеталната област и по отношение на целевите стимули е по-голяма при момчетата в сравнение с момчетата. И при двата пола N2P3 амплитудата фронтално и централно, а само при момчетата и париетално, е по-голяма при насочено внимание отколкото при ненасочено. При момчетата париетално N2P3 амплитудата не се влияе от вниманието.

Тези резултати показват, че полът влияе върху неврофизиологичните механизми на преработка на информацията, което е свързано и с различна динамика на съзряването на тези механизми, като при момчетата се наблюдава едно закъснение с около две години.

Обобщавайки резултатите от изследванията в края на дисертацията са формулирани 10 извода. По принцип изводите адекватно отразяват получените резултати, но не се възприемат лесно и създават впечатление за излишна подробност. Това впечатление според мен не е обективно, а е резултат от големия брой параметри използвани при обработката на ЕЕГ сигналите в комбинация с отвеждане на ЕЕГ сигнала от различни области и при използването на различни условия на изпълнение на различни задачи от децата. Тук искам да отбележа удачното решение на докторанта да добави след изводите едно кратко обобщение, което синтезира в седем кратки изречения получените резултати.

Получените резултати представляват нови знания и факти. Приемам претенциите за приноси, така както са формулирани от докторанта.

Искам да отбележа, че нямам съществени забележки, които биха променили отличното ми впечатление от дисертационния труд, което е и в съответствие и с вече получената оценка от международната научна общност, изразяваща се в значителния брой цитирания на публикациите от чужди автори.

Авторефератът според мен отразява адекватно дисертационния труд.

Основният личен принос на докторанта не буди съмнение – първи автор и в трите публикации, свързани с дисертацията. Тя е и първи автор на 8 от 14-те докладвания на международни и национални научни мероприятия.

Заклучение: Изследванията обобщени в дисертационния труд са актуални. Използвана е адекватна методика и е извършена значителна по обем експериментална работа. Получени са значителни резултати, които имат характера на нови знания. Изпълнени са всичките изисквани регламентирани от ЗРАС и съответните правилници. Всичко това ми дава основание, убедено да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да присъди на Пламенка Христова Нанова ОНС „Доктор“

09.05.2019 г.



чл.-кор. Андон Косев