

doc. PhDr. Miloš Šlepecký, CSc.

Katedra psychologických vied

Fakulta sociálnych vied a zdravotníctva

Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre

Kraskova 1, 949 74 NITRA

Nitra, dňa 17.04.2026

Titl: Dekanát JLF UK v Martine

Malá Hora 4

036 01 MARTIN

POSUDOK NA HABILITAČNÚ PRÁCU

Názov habilitačnej práce: „ZÁPALOVÁ AKTIVITA V ADOLESCENTNOM VEKU – OD FYZIOLOGICKÝCH ZMIEN PO PSYCHICKÉ PORUCHY“.

Autor: MUDr. Nikola Ferencová PhD.

Práca autorky sa venuje problematike psychoneuroimunológie v adolescentnom veku za fyziologických a patologických podmienok. V úvode popisuje základné princípy psychoneuroimunológie a zdôrazňuje, že imunoadolescencia ako dôležité vývinovo špecifické obdobie, v ktorom dochádza k reorganizácii imunitného systému pomocou maturácie vrodenej a adaptívnej imunity, zmenám v cytokínovej signalizácii a remodelácii lymfoidných kompartmentov, pričom predpokladá, že tieto zmeny môžu ovplyvniť neurovývinové procesy, stresovú reaktivitu a vulnerabilitu k psychickým a somatickým ochoreniam. Habilitačná práca autorky vychádza z jej desiatich originálnych vedeckých publikácií, v ktorých je prvý autor, korešpondujúci autor alebo spoluautor.

1. Aktuálnosť zvolenej témy.

Imunologický profil z hľadiska cytokínovej signalizácie v adolescencii je málo preskúmaný. Je to prekvapivé, pretože v tomto období začínajú mnohé psychické ochorenia, ktoré majú často vážny charakter. Práca autorky je aktuálna a pozoruhodná v tom, že integruje výsledky autorského tímu v klinickom výskume zameranom na

komplexné hodnotenie zápalovej aktivity v adolescentnom veku z pohľadu klinickej translácie pri psychických poruchách.

2. Zvolené metódy spracovania.

Habilitačná práca je zameraná na kvantifikáciu hladín vybraných cytokínov a rastových faktorov v zdravej adolescentnej populácii so zreteľom na pohlavné rozdiely. Metodologické postupy vrátane štatistických analýz hodnotím ako primerané a moderné.

3. Dosiahnuté výsledky a ich prínos.

Autorkina práca obsahuje niekoľko pozoruhodných zistení tak vo vedeckom prínose, ako aj v praktickom využití. Práca autorky sa zamerala na komplexné zhodnotenie vzťahov medzi zápalovými markermi, autonómnou reguláciou kardiovaskulárnej činnosti a antropometrickými parametrami u zdravých adolescentov. Jej cieľom bolo určiť biologické prepojenia medzi zápalovou aktivitou, kardiovagovou reguláciou a telesným zložením, a to za fyziologických podmienok. Hlavným prínosom je zistenie, že cytokínová signalizácia predstavuje unikátnu možnosť sledovať prechod od fyziologickej adaptácie k biologickej vulnérabilite prejavov kardiovaskulárneho rizika.

Zistenia korelačných analýz poukázali na odlišné vzorce vzťahu „zápal – autonómna regulácia – telesné zloženie“ medzi pohlaviami. Dievčatá vykazovali pozitívne korelácie medzi zápalovými markermi, indexami variability frekvencie srdca a antropometrickými parametrami, kým u chlapcov tu prevládal vzorec negatívnych korelácií. Autorkina práca vytvorila komplexný model integrujúci aktivitu cytokínov, chemokínov a rastových faktorov s autonómnou reguláciou a telesným zložením v adolescentnom veku so zdôraznením významu pohlavných rozdielov, čím prepojila základný výskum a klinickú prax v oblasti psychoneuroimunológie adolescencie. Usudzuje, že stanovenie rozmedzia koncentrácií cytokínov, chemokínov a rastových faktorov u zdravých adolescentov umožňuje rozlíšiť vývinovo-podmienené fyziologické zmeny od patologických prejavov systémového zápalu, čo prispieva k stratifikácii rizikových jedincov, k zvýšeniu presnosti diagnostiky a zníženiu rizika „nahodnotenia“ laboratórnych nálezov ako kľúčový krok klinickej implikácie potenciálnych biomarkerov.

Habilitačná práca sa venovala zápalovej aktivite v adolescentnom veku pri psychických poruchách.

V skupine adolescentných pacientov s veľkou depresívnou poruchou (MDD) výsledky identifikovali štyri hematologické parametre (počet trombocytov, pomer monocytov a lymfocytov, počet leukocytov a monocytov) ako kľúčové prediktory adolescentnej depresie. Práca predstavuje prvú publikáciu, ktorá aplikovala algoritmus Random Forest na identifikáciu hematologických zápalových biomarkerov depresívnej poruchy v tejto populácii, čo umožňuje využitie metód strojového učenia v biologickej pedopsychiatrii. Z klinického hľadiska práca poukázala na možnosť využitia bežného vyšetrenia krvného obrazu ako jednoduchého skriningového nástroja na hodnotenie zápalovej aktivity u

depresívnych adolescentov, bez potreby nákladných imunologických analýz v rámci komplexného klinického hodnotenia adolescentnej veľkej depresívnej poruchy. U depresívnych adolescentov boli ďalej zistené zvýšené hladiny cytokínov: IL-4, IL-10, TNF- α a sIL-6R, zvýšené cytokínové profily: Treg+Th2, allIRS a allCIRS, znížený pomer Th1/Treg+Th2 a zvýšený pomer TNF- α /sTNF-Rs, poukazujúce na súčasnú aktiváciu prozápalových a protizápalových mechanizmov pri depresívnej poruche už v adolescentnom veku. Navyše, výsledky práce naznačujú odlišný charakter imunitného fenotypu u adolescentných dievčat a chlapcov s depresiou. Závažnosť depresívnej symptomatológie pozitívne korelovala s hladinami sIL-6R a IL-10, čo poukazuje na prepojenie medzi intenzitou IRS a CIRS aktivácie a klinickými prejavmi depresie, pričom tento vzťah bol výraznejší u depresívnych chlapcov. Tieto zistenia podporujú koncepciu neuro-imunitnej patofyziológie depresívnej poruchy už v adolescentnom veku. Z hľadiska klinickej implikácie práca naznačuje možnosť využitia vybraných cytokínov (napr. TNF- α , IL-10, sIL-6R) ako biomarkerov diferenciálnej diagnostiky tzv. „inflamed“ depresie a zároveň otvára cestu k potenciálnemu využitiu protizápalových (anti-cytokínových) liečiv ako doplnkových terapeutických stratégií.

Ďalšie štúdie sa zamerali na interakciu „zápalová aktivita – autonómna dysregulácia – cievna dysfunkcia“ ako spoločného patofyziologického prepojenia MDD a kardiovaskulárnych ochorení. Práce uvádzajú, že MDD je sprevádzaná aktiváciou zápalových procesov, predovšetkým zvýšenou produkciou prozápalových cytokínov; dysreguláciou HPA osi vedúcej ku zvýšenej glukokortikoidnej rezistencii a endotelovej dysfunkcie, ktorá predstavuje skorý patofyziologický článok aterosklerotického procesu. Tieto zistenia poukazujú na súbežnú autonómnu a vaskulárnu dysreguláciu u pacientov s depresívnou poruchou už v adolescencii. Práce priniesli integrovaný „neuro-imuno-kardiovaskulárny model“ MDD, ktorý prepája autonómnu, imunitnú a endotelovú dysfunkciu ako spoločný základ depresie a kardiovaskulárnych ochorení.

Mentálna anorexia u adolescentov

Práca týkajúca sa mentálnej anorexie na základe najnovších poznatkov zistila, že mentálna anorexia je spojená s komplexnou neuro-endokrinnou-imunitnou dysreguláciou, ktorá môže prispievať aj k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku. Kľúčovú úlohu v tomto procese zohráva cytokínová signalizácia, neuro-endokrinná dysregulácia a autonómna nerovnováha. Práca poukázala na zvýšené hladiny IL-1 β , IL-6 a TNF- α , M1 profilu, prozápalového profilu, Th1/Th2 pomeru, Th1/Treg pomeru, Th1/Th2+Treg pomeru a pro-/proti-zápalového pomeru a zníženie hladiny IL-1 α u adolescentiek s mentálnou anorexiou. Využitie multicytokínovej analýzy a algoritmov strojového učenia na identifikáciu diskriminačných vzorcov zápalovej aktivity umožnili dosiahnuť mimoriadne vysokú diagnostickú presnosť, čím práca prekračuje rámec tradičného biomarkerového výskumu smerom k personalizovanej biologickej diagnostike v klinickej praxi.

Neurovývinové poruchy u adolescentov – porucha autistického spektra a porucha pozornosti s hyperaktivitou.

Práca autorky je zameraná na komplexné hodnotenie zápalovej aktivity (hematologické zápalové parametre, cytokínový profil) a analýzu rovnováhy medzi prozápalovou a protizápalovou aktivitou u adolescentov s ASD a ADHD. Nachádzame tu prvú komplexnú analýzu cytokínových profilov a hematologických markerov porovnávajúcu ASD a ADHD v adolescencii. Práca poukazuje na špecifické imunitné fenotypy rozlišujúce dané psychické poruchy a poskytuje dôkazy o rozdielnych neuro-imunitných mechanizmoch zapojených v patofyziológii oboch porúch. Z klinického hľadiska práca prináša identifikáciu biomarkerov s pomerne vysokou diagnostickou presnosťou pri diferenciacii týchto dvoch porúch.

Ďalšia práca ako jedna z prvých prepojila autonómnu kardiovaskulárnu reguláciu s rastovými faktormi u ASD detí a adolescentov. Zistenia poukazujú na potrebu systematicky integrovať komplexné hodnotenie do starostlivosti o deti a adolescentov s ASD, pričom kombinácia parametrov kardiovaskulárnej regulácie (VFS, VTK) s vaskulárnou funkciou (EGF a sekundárne aj VEGF) môže predstavovať základ pre zavedenie personalizovaného kardiovaskulárneho monitorovania v tejto populácii.

Môžem konštatovať, že predkladaná habilitačná práca predstavuje významný vedecký a klinický prínos v oblasti psychoneuroimunológie so zameraním na adolescentný vek. Práca prináša kvantifikáciu hladín vybraných cytokínov a rastových faktorov v strednom adolescentnom veku, čo je významné pre klinickú interpretáciu výsledkov. Zistila pohlavne-špecifické vzorce interakcie „zápalová aktivita – autonómna regulácia kardiovaskulárnej činnosti“ v adolescencii z hľadiska vulnerability k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku.

Práca poukázala na komplexnú zápalovú fenotypizáciu veľkej depresívnej poruchy, mentálnej anorexii, porúch autistického spektra a poruchy pozornosti s hyperaktivitou v adolescentnom veku. Takto široko koncipovaný prístup umožňuje identifikovať spoločné i špecifické vzorce zápalovej aktivity jednotlivých psychických porúch, ktoré môžu mať zásadný význam z hľadiska pochopenia koncepcie tzv. neuro-imunitného modelu psychických porúch a identifikácie doplnkových diagnostických biomarkerov.

Habilitačná práca tiež umožňuje identifikáciu potenciálnych objektívnych diferenciálno-diagnostických biomarkerov v adolescentnej psychiatrii.

Významný prínos z hľadiska prevencie má zistenie interakcie „zápalová aktivita – autonómna dysregulácia“ ako klinický nástroj na identifikáciu adolescentov so zvýšenou vulnerabilitou pre rozvoj kardiovaskulárnych komplikácií. Identifikácia zápalových fenotypov psychických porúch v adolescentnom veku môže predísť rozvoju ťažších foriem ochorenia, čo má ekonomický potenciál.

Významné je, že habilitačná práca prepája základný a aplikovaný výskum a môže pomôcť rozvoju biologicky orientovanej, personalizovanej a dôkazmi podloženej starostlivosti o duševné zdravie adolescentov.

4. Otázky oponenta k habilitačnej práci.

Ako autorka navrhuje preniesť jej zistenia do klinickej praxe?

5. Splnenie cieľov habilitačnej práce.

Na základe môjho posúdenia uzatváram, že predložená habilitačná práca splnila všetky ciele, ktoré si stanovila. Priniesla viaceré významné zistenia tak pre teóriu ako aj prax, ktoré sú tak nielen objavné, ale aj veľmi potrebné.

6. Záver.

Na základe predloženej habilitačnej práce a vedeckých publikácií odporúčam prijatie pre habilitačné konanie a po úspešnej obhajobe navrhujem MUDr. Nikole Ferencovej, PhD. udelenie titulu „**docent**“ habilitačného a inauguračného konania normálna a patologická fyziológia.

doc. PhDr. Miloš Šlepecký, CSc.