

OPONENTSKÝ POSUDOK
habilitačnej práce MUDr. Nikoly Ferencovej, PhD.:
„Zápalová aktivita v adolescentnom veku – od fyziologických zmien po psychické poruchy“

Habilitantka: **MUDr. Nikola Ferencová, PhD.**

Pracovisko: **Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine, Ústav fyziológie**

Odbor habilitačného konania: **normálna a patologická fyziológia**

Predložená habilitačná práca, vypracovaná na Jesseniovej lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Martine v odbore normálna a patologická fyziológia, má rozsah 225 strán a je tematicky zameraná na komplexné hodnotenie zápalovej aktivity v adolescentnom veku v podmienkach fyziológie a patológie, osobitne vo vzťahu k psychickým poruchám a kardiovaskulárnemu riziku. Práca je vystavaná na výskume fyziologických zmien u zdravých adolescentov a na klinických súboroch pri vybraných psychických poruchách; súčasťou je aj súbor 10 tematicky previazaných publikačných výstupov. Práca predstavuje koncepčne jednotný, vedecky zrelý a odborne presvedčivý výstup plne zodpovedajúci požiadavkám habilitačného konania. Preukazuje schopnosť habilitantky formulovať relevantnú interdisciplinárnu výskumnú otázku.

Aktuálnosť témy

Tému habilitačnej práce považujem za mimoriadne aktuálnu, vedecky relevantnú a medicínsky významnú. Adolescencia predstavuje kritické vývinové obdobie s výraznými dynamickými neuroendokrinnými, autonómnymi a imunologickými zmenami, pričom súčasne ide o obdobie zvýšenej vulnerability vo vzťahu k vzniku psychických porúch. Autorka správne identifikuje, že imunologický profil adolescencie, osobitne z hľadiska cytokínovej signalizácie, je stále nedostatočne preskúmaný, pričom práve v tomto veku sa môže formovať dlhodobá trajektória psychického aj somatického zdravia. V tejto situácii je hľadanie spoľahlivých biologických markerov, ktoré by umožnili lepšie porozumieť patofyziológii psychických porúch a zároveň včas identifikovať zvýšené somatické, osobitne kardiovaskulárne riziko, vedecky aj klinicky veľmi významné. Mimoriadnu hodnotu predloženej práce vidím v tom, že prepája tri dôležité roviny, ktoré bývajú v odbornej literatúre často skúmané oddelene: zápalovú aktivitu, psychopatológiu a kardiovaskulárne riziko. Za osobitne významné považujem aj to, že habilitantka neostáva pri všeobecnej úvahe o zápale ako sprievodnom jave psychických porúch, ale skúma ho ako možný integrujúci patomechanizmus v rámci adolescentnej psychoneuroimunológie. Tým práca presahuje úzko deskriptívny rámec a vstupuje do priestoru biologicky orientovaného, translatačne využiteľného výskumu.

Metodika

Metodologické spracovanie habilitačnej práce hodnotím ako premyslené, moderné a vnútorne konzistentné. Práca nie je mechanickým súhrnom parciálnych výstupov, ale predstavuje ucelený vedecký koncept zameraný na vzťah medzi zápalovou aktivitou, psychopatológiou a kardiovaskulárnym rizikom v adolescentnom veku. Je logicky členená na časť venovanú fyziologickým podmienkam u zdravých adolescentov a na časť zameranú na vybrané patologické stavy, konkrétne unipolárnu depresívnu poruchu, mentálnu anorexiu, poruchu autistického spektra a poruchu pozornosti s hyperaktivitou. Takéto členenie považujem za

metodologicky správne, pretože umožňuje najprv vytvoriť referenčný rámec fyziologického adolescentného imunofenotypu a následne na jeho základe interpretovať patologické odchýlky.

Za jednu z hlavných predností práce považujem jej interdisciplinárny charakter. Za osobitne cenný považujem viacúrovňový metodický prístup habilitantky. Autorka nepracuje iba s jedným typom markerov, ale kombinuje rutinné hematologické zápalové parametre, cytokínové, chemokínové a rastové profily, ako aj ukazovatele autonómnej kardiovaskulárnej regulácie a skorých vaskulárnych zmien. Pozitívne hodnotím aj využitie modernej multiplexnej biočipovej technológie pri stanovení vybraných biomarkerov. Tento integratívny prístup umožňuje prekročiť zjednodušené lineárne interpretácie a poskytuje komplexnejší pohľad na biologické mechanizmy a vzťahy medzi psychopatológiou, imunitnou dysreguláciou a včasným kardiovaskulárnym rizikom v adolescentnom veku.

Práca vychádza zo súborov zdravých adolescentov aj klinických skupín pacientov. V štúdiu zdravých adolescentov bol skúmaný súbor 90 probandov, v klinickej štúdiu adolescentnej depresie 90 pacientov a 90 zdravých kontrol a pri poruche autistického spektra 25 chlapcov s ASD a 25 zdravých kontrol. Takto vystavaný metodický rámec svedčí o schopnosti habilitantky cielene voliť metodiku primeranú charakteru skúmanej otázky. Oceňujem, že pri viacerých otázkach autorka zohľadňuje aj pohlavne špecifické rozdiely, čo je v adolescentnom veku metodologicky aj biologicky významné.

Za dôležitú považujem aj publikačnú základňu práce. Osobitne oceňujem, že práca nevychádza len z jednej publikačnej línie, ale opiera sa o súbor tematicky previazaných vedeckých prác, ktoré spolu vytvárajú logický a progresívne budovaný výskumný celok. Habilitantka predkladá desať tematicky súvisiacich publikačných výstupov, z ktorých viaceré boli uverejnené v rešpektovaných medzinárodných časopisoch, vrátane *Journal of Inflammation Research*, *International Journal of Molecular Sciences*, *International Journal of Psychophysiology*, *Life* a *Journal of Affective Disorders*. Táto skutočnosť potvrdzuje kontinuitu jej výskumného úsilia a schopnosť dlhodobo rozvíjať jednu ucelenú vedeckú líniu. Kapitoly venované depresívnej poruche považujem za osobitne presvedčivé. Autorka tu analyzuje zápalovú aktivitu z pohľadu hematologických parametrov, cytokínovej signalizácie, rastových faktorov aj kardiovaskulárnych komplikácií. Takto široko poňaté spracovanie umožňuje vnímať adolescentnú depresiu nie iba ako psychopatologickú entitu, ale ako stav sprevádzaný merateľnou biologickou dysreguláciou, vrátane narušenia imunitnej homeostázy a prejavov autonómnej a vaskulárnej dysfunkcie. Táto rovina práce má nepochybne významný translačný potenciál. Rovnako vysoko hodnotím časť venovanú mentálnej anorexii. Autorka tu prepája zápalovú signalizáciu, neuroendokrinné mechanizmy, autonómnú reguláciu a kardiovaskulárne dôsledky. Práca v tejto časti nepôsobí opisne, ale analyticky; autorka presvedčivo ukazuje, že mentálna anorexia v adolescentnom veku si vyžaduje hodnotenie ďaleko presahujúce tradičný psychiatrický rámec. Takýto prístup považujem za odborne správny a v súčasnej medicíne nevyhnutný. Za významný prínos považujem aj spracovanie neurovývinových porúch, konkrétne poruchy autistického spektra a poruchy pozornosti s hyperaktivitou. Autorka ukazuje, že aj v tejto oblasti možno identifikovať biologicky relevantné rozdiely v zápalovej aktivite, ktoré majú potenciál prispieť k presnejšiemu pochopeniu patofyziológie týchto porúch. Oceňujem, že v tejto časti práce nesmeruje k neprimeraným zjednodušeniam, ale k diferencovanej interpretácii, rešpektujúcej komplexnosť skúmaných stavov.

Po metodologickej stránke preto predloženú habilitačnú prácu hodnotím ako kvalitnú, interdisciplinárne ukotvenú a primerane sofistikovanú. Autorka preukazuje schopnosť cielene voliť metodiku podľa charakteru výskumnej otázky, pracovať s klinickými súbormi, formulovať výskumné ciele a interpretovať výsledky v kontexte súčasných poznatkov psychoneuroimunológie, adolescentnej psychiatrie a kardiovaskulárnej regulácie.

Výsledky

Výsledková časť práce je obsahovo bohatá a vedecky presvedčivá. Za významný originálny prínos považujem výsledky získané u zdravých adolescentov. Autorka v tejto časti prináša originálne údaje o fyziologickom rozmedzí hladín cytokínov a rastových faktorov v strednej adolescencii a zároveň poukazuje na pohlavne diferencované vzorce vzťahu medzi zápalovou aktivitou, autonómnou reguláciou a telesným zložením. Zistenie nižších hladín MCP-1 u dievčat v porovnaní s chlapcami a odlišných korelačných vzorcov medzi pohlaviami považujem za významné, pretože naznačuje, že biologické prepojenia medzi zápalom a kardiovaskulárnou reguláciou sa začínajú formovať už v adolescentnom veku.

V časti venovanej depresívnej poruche autorka preukazuje, že adolescentná depresia je sprevádzaná nielen zmenami v zápalovej aktivite, ale aj prejavmi autonómnej a vaskulárnej dysregulácie. Veľkým prínosom je analýza systémov IRS a CIRS u adolescentov s prvou depresívnou epizódou bez farmakoterapie. Autorka tu ukazuje, že depresia v adolescencii nie je iba psychologický alebo behaviorálny fenomén, ale je sprevádzaná merateľnou imunitnou dysreguláciou, a to vrátane narušenej rovnováhy medzi prozápalovými a kompenzačnými protizápalovými mechanizmami. Rovnako významné sú zistenia o autonómnej a vaskulárnej dysregulácii pri adolescentnej depresii, najmä pokles variability srdcovej frekvencie, znížená baroreflexná senzitivita, prejavy sympatikovej hyperaktivity a znížený členkovo-brachiálny index ako marker skorých periférnych vaskulárnych zmien. Tieto výsledky majú vysoký translačný význam, pretože ukazujú, že zvýšené kardiovaskulárne riziko spojené s depresívnou poruchou nemusí byť iba problémom dospelého veku, ale jeho patofyziologické základy sa môžu formovať už v adolescencii. Tieto výsledky posúvajú tému z roviny psychopatológie do roviny časej somatickej vulnerability.

Za veľmi hodnotnú považujem aj časť venovanú mentálnej anorexii, kde autorka prepája imunitné, neuroendokrinné a autonómne mechanizmy s rizikom kardiovaskulárnych komplikácií. Osobitne oceňujem, že klinická štúdia u adolescentných pacientiek neostáva pri jednoduchom porovnaní jednotlivých cytokínov, ale pracuje aj s kompozitnými profilmi a navyše využíva algoritmy strojového učenia, ktorými dosahuje vysokú diagnostickú presnosť. Takýto metodologický postup je inovatívny a svedčí o tom, že habilitantka uvažuje translatačne a smeruje k prakticky využiteľným biomarkerovým modelom. Aj keď v posudzovanom súbore ide o problematiku odborne náročnú a biologicky multifaktoriálnu, práca ju spracúva v presvedčivej syntéze a zreteľne ju vkladá do širšieho rámca adolescentnej psycho-imuno-neurobiológie. Publikáčna línia venovaná mentálnej anorexii je preto plnohodnotnou súčasťou celkového vedeckého konceptu práce.

Rovnako významné sú výsledky pri neurovývinových poruchách. Pri ASD a ADHD v adolescentnom veku autorka preukazuje periférnu cytokínovú dysreguláciu a presvedčivo naznačuje, že pod zdanlivo príbuznými klinickými kategóriami sa skrývajú rozdielne biologické mechanizmy. Autorka preukazuje, že obidve neurovývinové poruchy sú síce sprevádzané periférnou cytokínovou dysreguláciou, avšak s odlišným zápalovým vzorcom: pri ASD ide o zmiešaný profil so súčasnou aktiváciou prozápalových aj protizápalových

mechanizmov, kým pri ADHD dominuje pretrvávajúca prozápalová aktivácia bez zjavnej kompenzácie. Tento záver považujem za vedecky hodnotný, pretože podporuje názor, že pod spoločným klinickým označením neurovývinových porúch sa skrývajú rozdielne biologické mechanizmy. Pri ASD je obzvlášť cenné prepojenie rastových faktorov s autonómnou kardiovaskulárnou reguláciou. Nález zníženého EGF spolu s tachykardiou, zníženou variabilitou srdcovej frekvencie a zníženou variabilitou tlaku krvi podporuje existenciu integrovaného neuro-imuno-kardiovaskulárneho fenotypu, ktorý sa môže formovať už v detskom a adolescentnom veku a klinicky sa môže naplno manifestovať až neskôr.

Prínos

Vedecký prínos predloženej habilitačnej práce považujem za výrazný a v rámci odboru nadštandardný. Prínos vidím v originálnom spracovaní zvolenej problematiky, v preukázanej vedeckej samostatnosti habilitantky, v kvalite a kontinuite jej publikačnej činnosti, ako aj v zreteľnom medziodborovom presahu predložených výsledkov. Práca predstavuje hodnotný príspevok k rozvoju poznania v oblasti psychoneuroimunológie, fyziológie adolescencie a patofyziologických mechanizmov psychických porúch. Habilitantka neprináša iba jednotlivé parciálne zistenia, ale vytvára ucelený multidimenzionálny model adolescentnej psycho-imuno-neurobiológie. Tento model prepája fyziologické referenčné východiská, patofyziologické odchýlky pri psychických poruchách a ich možné kardiovaskulárne implikácie. Z hľadiska súčasného stavu poznania ide o vedecky zrelý a originálny prístup.

V rovine vedeckého prínosu považujem za zvlášť hodnotné, že autorka prináša údaje nielen o patologických stavoch, ale aj o fyziologickom adolescentnom imunofenotype. Tento prístup je zásadný, pretože bez primeraného poznania fyziologických vývinových zmien nemožno korektne interpretovať odchýlky pri psychických poruchách. Práca tým vytvára pevný referenčný rámec pre ďalší výskum aj pre budúcu klinickú interpretáciu biologických markerov v adolescentnom veku.

Za osobitne dôležitý považujem translatačný potenciál práce. Výsledky podporujú možnosť včasnej identifikácie adolescentov so zvýšeným rizikom psychických porúch alebo skorých kardiovaskulárnych zmien a zároveň naznačujú využiteľnosť jednoduchých, neinvazívnych a pre pacienta nezaťažujúcich vyšetrení v klinickej praxi. Práca tak neostáva v rovine experimentálnej alebo laboratórnej, ale smeruje k prakticky využiteľným preventívnym, diagnostickým a intervenčným stratégiám. V tomto smere ide o prácu, ktorá má nielen vedecký, ale aj širší klinický a spoločenský presah.

Formálna úroveň

Po formálnej, jazykovej a kompozičnej stránke je habilitačná práca vypracovaná na veľmi dobrej úrovni. Text je prehľadný, terminologicky presný, logicky členený a odborne kultivovaný. Práca má jasnú vnútornú štruktúru: od teoretických východísk psychoneuroimunológie a imunoadolescencie, cez prehľad publikačných výstupov, až po systematické spracovanie jednotlivých výskumných oblastí a záverečnú syntézu. Pozitívne hodnotím aj to, že autorka dokáže prepájať teoretické poznatky s vlastnými empirickými výsledkami bez zbytočnej opisnosti a s dôrazom na ich interpretačný význam. Z práce je zrejmá dlhodobá vedecká orientácia habilitantky, jej metodologická vyspelosť a schopnosť systematickej vedeckej práce.

Publikačné zázemie práce je kvalitné a zodpovedá požadovanej úrovni habilitačného konania. Zoznam publikačných výstupov dokladá dlhodobú, systematickú a tematicky konzistentnú vedeckú aktivitu habilitantky. Z formálneho hľadiska predložené dielo spĺňa štandardy kladené na habilitačnú prácu v odbore normálna a patologická fyziológia.

Kritické pripomienky k práci majú skôr doplňujúci charakter a nijako nenarúšajú jej celkovo vysokú odbornú úroveň. Pri niektorých klinických súboroch ide o relatívne menšie počty pacientov, čo je v pedopsychiatrickom výskume pochopiteľné, no prirodzene to obmedzuje možnosti generalizácie výsledkov. Do budúcnosti možno preto prirodzene uvažovať o potrebe ďalšej verifikácie vo väčších a longitudinálne sledovaných kohortách, čo je však skôr štandardná výzva pre budúci výskum než nedostatok posudzovanej práce. Za ďalší prirodzený limit považujem etiologickú a biologickú komplexnosť skúmaných porúch, pri ktorých môžu výsledky ovplyvňovať aj ďalšie faktory, napríklad pubertálne štádium, výživový stav, komorbidity či liečba. Vzhľadom na multifaktoriálnu povahu psychických porúch ostáva pri interpretácii biomarkerov vždy potrebná opatrnosť. V ďalšom výskume by bolo preto prínosné ešte presnejšie stratifikovať skúmané skupiny. Uvedené skutočnosti však neznižujú vedeckú hodnotu predloženého diela; naopak, potvrdzujú, že autorka sa pohybuje v oblasti súčasného, komplexného a metodologicky náročného biomedicínskeho výskumu.

Otázky do rozpravy:

1. Ktoré z identifikovaných biomarkerov alebo biomarkerových panelov považuje habilitantka za najperspektívnejšie pre reálnu klinickú transláciu v adolescentnej psychiatrii a aké kroky by boli potrebné na ich zavedenie do praxe?
2. Ako by habilitantka navrhla longitudinálny výskumný dizajn, ktorý by umožnil rozlíšiť, či sú zistené imunologické odchýlky skôr markerom prítomnej poruchy, markerom rizika jej vzniku alebo markerom budúceho kardiovaskulárneho zaťaženia?

Záver

Na základe celkového posúdenia konštatujem, že predložená habilitačná práca MUDr. Nikoly Ferencovej, PhD. predstavuje vedecky kvalitné, metodologicky premyslené, obsahovo originálne a odborne mimoriadne hodnotné dielo, ktoré významne prispieva k rozvoju odboru normálna a patologická fyziológia, osobitne v oblasti psychoneuroimunológie adolescencie. Habilitantka preukázala schopnosť samostatne formulovať vedecký problém, pracovať s modernými metodologickými prístupmi, kriticky interpretovať získané výsledky, zasadiť ich do širšieho kontextu súčasného biomedicínskeho poznania a prepájať základný výskum s klinickou aplikáciou. Predložená práca jednoznačne predstavuje zrelý habilitačný výstup.

Predloženú habilitačnú prácu MUDr. Nikoly Ferencovej, PhD. jednoznačne odporúčam prijať k obhajobe. Po jej úspešnej obhajobe odporúčam udeliť habilitantke MUDr. Nikole Ferencovej, PhD. vedecko-pedagogický titul docent v odbore normálna a patologická fyziológia.

V Košiciach, dňa 28.04.2026.

prof. MUDr. Mária Pallayová, PhD.
oponentka