



Oponentský posudok na habilitačnú prácu

Názov práce: **Zápalová aktivita v adolescentnom veku – od fyziologických zmien po psychické poruchy**

Autor: MUDr. Nikola Ferencová, PhD.
Ústav fyziológie a Martinské centrum pre biomedicínu
Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta
MARTIN

Oponent: prof. MUDr. Renata Péčová, PhD., MPH
Ústav patologickej fyziológie
Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta
MARTIN

MUDr. Nikola Ferencová, PhD., odborná asistentka z Ústavu fyziológie a výskumná pracovníčka z Martinského centra pre biomedicínu JLF UK v Martine predložila habilitačnú prácu na tému: „**Zápalová aktivita v adolescentnom veku – od fyziologických zmien po psychické poruchy**“ v odbore habilitačného a inauguračného konania normálna a patologická fyziológia.

1/ FORMÁLNA ČASŤ

Habilitačná práca MUDr. Nikoly Ferencovej, PhD. je predložená súborom publikácií s úvodným komentárom, ktorý uvádza do problematiky a v logickej nadväznosti predstavuje 10 vybraných publikovaných prác. V 4 publikovaných prácach súvisiacich s témou habilitačnej práce je MUDr. Nikola Ferencová, PhD. prvou autorkou, v 2 korešpondujúcou autorkou a v 4 publikáciách spoluautorkou. Každá z uvedených prác je podrobnejšie analyzovaná v samostatnom komentári. Habilitačná práca aj sprievodný komentár sú rozdelené do logických celkov, čo veľmi kladne hodnotím.

Práce, ktoré sú súčasťou habilitačného spisu, pochádzajú z obdobia rokov 2020-2025. MUDr. Nikola Ferencová, PhD. sa podstatným spôsobom podieľala na vzniku prác tvoriacich habilitačný spis (ideou, vytvorením súboru pacientov vrátane jeho charakteristiky, analýzou laboratórnych údajov, prácou na rukopise vrátane prípadnej tvorby literárnej rešerše, finalizácii alebo revízií). Jej podiel odráža jej poradie v rámci autorského kolektívu, prípadne pozíciu korešpondujúceho autora. Práce sú publikované v renomovaných časopisoch a prešli recenzným konaním.

Habilitačná práca obsahuje 225 strán. Sprievodný komentár habilitačnej práce je dokumentovaný 3 tabuľkami, 1 obrázkom a 143 literárnymi odkazmi. Grafická a estetická úprava a aj jazyková úroveň je na vysokej profesionálnej úrovni.





2/ ODBORNÁ ČASŤ

Hneď v úvode je potrebné oceniť, že predmetom habilitačnej práce je vysoko aktuálna problematika tak z klinického, ako aj teoretického pohľadu.

Vybrané práce, ktoré tvoria jej súčasť, sa dotýkajú zmenenej zápalovej aktivity v adolescentnom veku za fyziologických podmienok a patologických podmienok v rámci vybraných psychických porúch. Spoločným menovateľom je zameranie sa na obdobie adolescencie, ktoré predstavuje kritické vývinové obdobie spojené so zvýšenou náchylnosťou na vznik psychických porúch. Hoci v súčasnosti narastajú poznatky naznačujúce jemné, no biologicky významné odchýlky v zápalovej aktivite pri psychických poruchách v dospelom veku, štúdie v adolescencii sú zriedkavejšie a ich zistenia sú vysoko heterogénne. Prepojenie psychických procesov a cytokínovej signalizácie sa pritom v adolescencii môže formovať spôsobom, ktorý ovplyvní dlhodobú trajektóriu psychického i somatického zdravia. Napriek tomu je všeobecne imunologický profil predovšetkým z hľadiska cytokínovej signalizácie v tomto vulnerabilnom vývinovom období málo preskúmaný.

V rámci zmien zápalovej aktivity za fyziologických podmienok práca priniesla originálne výsledky: stanovenie fyziologického rozsahu hladín cytokínov a rastových faktorov v strednej adolescencii a prvý komplexný model integrujúci aktivitu cytokínov, chemokínov a rastových faktorov s autonómnou reguláciou a telesným zložením v adolescentnom veku so zdôraznením významu pohlavných rozdielov. Práca tak predstavuje významný krok prepojenia základného výskumu a klinickej praxe v oblasti psychoneuroimunológie adolescencie. 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.

Zmeny zápalovej aktivity za patologických podmienok u vybraných psychických porúch sú uvádzané v ďalších častiach.

Ako prvou z problematík sa autorka zaoberala veľkou depresívnou poruchou (major depressive disorder – MDD) z pohľadu základných hematologických parametrov, cytokínovej signalizácie, rastových faktorov a kardiovaskulárnych komplikácií.

Práca identifikovala štyri hematologické parametre (počet trombocytov, pomer monocytov k lymfocytom - MLR, počet leukocytov a monocytov) ako kľúčové prediktory adolescentnej depresie. Z hľadiska vedeckého bádania práca predstavuje prvú publikáciu, ktorá aplikovala algoritmus Random Forest na identifikáciu hematologických zápalových biomarkerov depresívnej poruchy v adolescentnej populácii. Tento inovatívny prístup otvoril nové možnosti pre 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, čím vytvorila predpoklad pre integrovanie hematologických parametrov do komplexného klinického hodnotenia adolescentnej MDD.

Ďalšia práca predstavuje prvú štúdiu komplexne zameranú na koncept aktivácie a rovnováhy IRS (Inflammatory Response System – IRS) a CIRS (Compensatory Immune Response

prof. MUDr, Renata Péčová, PhD.,
MPH

+421 43 9279 622

renata.pecova@uniba.sk

F-016 – Hlavičkový papier



www.jfmed.uniba.sk

IČO: 00397865

IČ DPH: SK2020845332



System - CIRS) pri MDD v adolescentnom veku, navyše s ohľadom na pohlavie. 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 adolescentnej MDD.

Ďalšia z prác poukazuje na hodnotenie hladiny vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) a vybrané miRNA ako potenciálne objektívne biomarkery adolescentnej depresie.

Z hľadiska vedeckého bádania priniesla práca integrovaný „neuro-imuno-kardiovaskulárny model“ MDD, ktorý prepája autonómnou, imunitnú a endotelovú dysfunkciu ako spoločný základ depresie a kardiovaskulárneho ochorenia (KVO). Translácia daných poznatkov je následne realizovaná v klinickej štúdii, ktorá priniesla prvú komplexnú analýzu navrhnutého modelu v adolescentnom veku, čím významne prispela k vedeckému poznaniu špecifických patomechanizmov zvýšeného kardiovaskulárneho rizika so zameraním na vulnerabilný adolescentný vek. Z klinického hľadiska sú to zásadné poznatky z hľadiska implikácie jednoduchých neinvazívnych a pre pacienta nezaťažujúcich vyšetrení (variabilita frekvencie srdca - VFS, funkcia ciev) do priamej klinickej praxe už v adolescentnom veku, čo je kľúčové pre včasnú diagnostiku a prevenciu neskorších kardiovaskulárnych komplikácií. Možno konštatovať, že včasná intervencia práve v danom vývinovo-citlivom období adolescencie môže významne ovplyvniť patologický reťazec „zápal – autonómna dysregulácia – vaskulárna rigidita“ smerom k minimalizácii kardiovaskulárnej morbidita v dospelom veku. Dané poznatky zdôrazňujú potrebu multidisciplinárneho prístupu v kontexte komplexnej spolupráce predovšetkým psychiatrov a psychofyziológov v pedopsychiatrii.

Ďalšou témou bola problematika mentálnej anorexie (anorexia nervosa – AN). Práca prináša integrovaný teoretický „neuro-endokrinnno-imuno“ model AN a jej prepojenia s KVO. Z klinického hľadiska práca identifikuje súbor sľubných biomarkerov ako potenciálnych skríningových nástrojov, čím otvára cestu k personalizovanej diagnostike a prevencii kardiovaskulárnych komplikácií u pacientov s mentálnou anorexiou. Nadväzujúca klinická štúdia predstavuje jednu z prvých komplexných analýz cytokínového a psychologického profilu u adolescentných pacientiek s mentálnou anorexiou pred začatím terapie. Originálnym metodologickým prínosom je využitie multicytokínovej analýzy a algoritmov strojového učenia na identifikáciu diskriminačných vzorcov zápalovej aktivity, ktoré umožnili dosiahnuť mimoriadne vysokú diagnostickú presnosť, čím práca prekračuje rámec tradičného biomarkerového výskumu smerom k personalizovanej biologickej diagnostike v klinickej praxi.

Ďalšou témou boli neurovývinové poruchy u adolescentov – porucha autistického spektra (autism spectrum disorder = ASD) a porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit/hyperactivity disorder = ADHD). Práca predstavuje prvú komplexnú analýzu cytokínových profilov a hematologických markerov porovnávajúcu ASD a ADHD v adolescencii, vrátane pohlavných rozdielov. 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 diferenciácii týchto dvoch porúch.

Práca predstavuje aj významný prínos v porozumení neurobiologických patomechanizmov neurovývinových porúch, keďže ako jedna z prvých prepojila autonómnou kardiovaskulárnu reguláciu s rastovými faktormi u detí a adolescentov s poruchou autistického spektra. Kombinácia fyziologických a biochemických metodických postupov predstavuje unikátny model

prof. MUDr, Renata Péčová, PhD.,

MPH

+421 43 9279 622

renata.pecova@uniba.sk

F-016 – Hlavičkový papier



www.jfmed.uniba.sk

IČO: 00397865

IČ DPH: SK2020845332



integratívneho výskumu s potenciálom pre širšie aplikovanie v oblasti neurovied, psychofyziológie a translácie medzi laboratórnym a klinickým prostredím. Z pohľadu klinickej aplikácie tieto zistenia poukazujú na potrebu systematicky integrovať komplexné hodnotenie do starostlivosti o deti a adolescentov s ASD, pričom kombinácia parametrov kardiovaskulárnej regulácie (variabilita frekvencie srdca - VFS a tlaku krvi - VTK) s vaskulárnou funkciou (epidermálny rastový faktor - EGF a sekundárne aj vaskulárny endotelový rastový faktor - VEGF) môže predstavovať základ pre zavedenie personalizovaného kardiovaskulárneho monitorovania v tejto populácii.

3/ PRÍNOS PRÁCE - ZHRNUTIE

Predkladaná habilitačná práca predstavuje významný vedecký a klinický prínos v oblasti psychoneuroimunológie so zameraním na adolescentný vek, zdôrazňujúc interdisciplinárnu integráciu výskumného zamerania na imunitné a neurofyziologické mechanizmy a ich translačný potenciál pre aplikáciu v pedopsychiatrickej klinickej praxi.

Z fyziologického hľadiska práca prináša: a) kvantifikáciu rozpätia hladín vybraných cytokínov a rastových faktorov v strednom adolescentnom veku, čo je významné pre klinicky relevantnú interpretáciu výsledkov; b) odhalenie pohlavne-špecifických vzorcov interakcie „zápalová aktivita – autonómna regulácia kardiovaskulárnej činnosti“ v adolescencii z hľadiska vulnerability k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku.

Z klinického hľadiska práca prináša komplexnú zápalovú fenotypizáciu vybraných psychických porúch – depresívna porucha, mentálna anorexia, porucha autistického spektra a porucha pozornosti s hyperaktivitou – v adolescentnom veku. Takto široko koncipovaný prístup umožnil identifikovať spoločné i špecifické vzorce zápalovej aktivity jednotlivých psychických porúch, ktoré môžu mať zásadný význam z hľadiska: a) pochopenia koncepcie tzv. neuroimunitného modelu psychických porúch už v adolescentnom veku; b) identifikácie doplnkových diagnostických biomarkerov pre stratifikáciu tzv. „inflamed“ pacientov s potenciálom ich využitia ako terapeutických cieľov protizápalových stratégií, z ktorej by práve táto podskupina psychicky chorých adolescentov mohla profitovať; c) identifikácie potenciálnych objektívnych diferenciálno-diagnostických biomarkerov v adolescentnej psychiatrii.

V práci je zosumarizovaná kompletná charakteristika cytokínovej signalizácie jednotlivých psychických porúch so zohľadnením pohlavných rozdielov.

Nachádzame tu aj hodnotenie interakcie „zápalová aktivita – autonómna dysregulácia“ ako klinický nástroj na identifikáciu adolescentov so zvýšenou vulnerabilitou pre rozvoj kardiovaskulárnych komplikácií, čo predstavuje významný prínos z hľadiska prevencie.

Z celospoločenského hľadiska práca prináša potenciál významného ovplyvnenia viacerých oblastí verejného zdravia: a) včasná identifikácia rizikových adolescentov pre rozvoj psychického ochorenia alebo začínajúcich kardiovaskulárnych zmien; b) zníženie dlhodobého zdravotného a ekonomického zaťaženia – identifikácia zápalových fenotypov psychických porúch v adolescentnom veku by mohla umožniť skôr zasiahnuť a predísť rozvoju ťažších foriem ochorenia, čo má potenciál významne znížiť finančné náklady spojené s chronickou liečbou, hospitalizáciami a stratou produktivity v dospelosti; c) podklad pre tvorbu preventívnych politík a edukačných programov – poznatky o vplyve zápalu na psychické zdravie a skoré kardiovaskulárne komplikácie môžu významne prispieť k formovaniu preventívnych stratégií – od skríningových programov pre školy až po aktivity zamerané na znižovanie stresového zaťaženia adolescentov.

prof. MUDr, Renata Péčová, PhD.,
MPH

+421 43 9279 622

renata.pecova@uniba.sk

F-016 – Hlavičkový papier



www.jfmed.uniba.sk

IČO: 00397865

IČ DPH: SK2020845332



Habilitačná práca vytvára prepojenie medzi základným a aplikovaným výskumom a predstavuje významný prínos k rozvoju biologicky orientovanej, personalizovanej a dôkazmi podloženej („evidence-based“) starostlivosti o duševné zdravie adolescentov v kontexte integrácie vedeckých poznatkov priamo do klinickej praxe.

4/ OTÁZKY DO DISKUSIE

1. Výsledky poukazujú na prepojenie medzi zápalovou aktivitou a kardiovaskulárnou autonómnou dysreguláciou. Z hľadiska kauzality, považujete zápal za primárny patomechanizmus vedúci k dysregulácii autonómneho systému alebo môže ísť o obojsmerný proces?
2. Habilitačná práca identifikovala odchýlky v cytokínových profiloch pri rôznych psychických poruchách v adolescentnom veku. Je možné na základe Vašich zistení definovať "špecifický imunofenotyp" pre každú z týchto porúch?
3. Bola pri porovnaní zápalových markerov medzi dievčatami a chlapcami zohľadnená aktuálna fáza ich pubertálneho vývoja?

Z Á V E R

Predložená habilitačná práca bola precízne spracovaná súborom publikácií so sprievodným komentárom so zachytením a zakomponovaním najnovších poznatkov v oblasti riešenej problematiky. Zodpovedá svojim rozsahom a obsahom nárokom kladeným na habilitačnú prácu podľa platnej legislatívy.

Konštatujem, že habilitačná práca MUDr. Nikoly Ferencovej, PhD. „**Zápalová aktivita v adolescentnom veku – od fyziologických zmien po psychické poruchy**“ spĺňa všetky požiadavky na výbornú úroveň habilitačnej práce. Prináša viaceré nové náhľady a poznatky v oblasti klinicko-fyziologického výskumu zameraného na komplexné hodnotenie zápalovej aktivity v adolescentnom veku – od rutinných hematologických ukazovateľov až po multicytokínový profil vrátane chemokínov a rastových faktorov v kontexte fyziologických zmien, psychického zdravia a kardiovaskulárneho rizika. Zároveň poukazuje aj na možnosť využitia týchto poznatkov v klinickej praxi.

Vzhľadom na aktuálnosť zvolenej témy, splnenie stanovených cieľov prác, zvolené metódy spracovania, výsledky habilitačnej práce s uvedením nových poznatkov a prínos pre ďalší rozvoj vedy **odporúčam**, aby uvedená habilitačná práca bola prijatá ako podklad pre habilitačné konanie a na základe jej úspešnej obhajoby bola MUDr. Nikola Ferencová, PhD. menovaná **docentkou** v odbore habilitačného a inauguračného konania normálna a patologická fyziológia.

V Martine 10. apríla 2026

prof. MUDr. Renata Péčová, PhD., MPH
vedúca ústavu

