

Košice, 23.01.2026

**Vec: Oponentský posudok k habilitačnej práci MUDr. Zory Lazúrovej, PhD:  
Neurohumorálne a autoimunitné mechanizmy v patogeneze ortostatickej intolerancie.**

MUDr. Zora Lazúrová, PhD, predložila habilitačnú prácu Neurohumorálne a autoimunitné mechanizmy v patogeneze ortostatickej intolerancie. Ide o vysoko aktuálnu tému.

Práca je napísaná na 153 stranách, obsahuje 5 obrázkov a 8 tabuliek. Priložený je zoznam skratiek. V práci je zahrnutých 173 citácií, mnohé z nich sú recentné. Súčasťou habilitačnej práce je 10 publikácií autorky v časopisoch. 6 prác je v časopisoch s prideleným IF (1 práca Q1, 2 práce Q2, 2 práce Q3 a práca Q4 podľa hodnotenia Web of Science pre príslušný rok) , 7 prác je v angličtine. 2 práce sú prehľadové, v 8 prácach sú prezentované originálne výsledky. V šiestich prácach je MUDr. Zora Lazúrová, PhD, prvou autorkou, vo zvyšných 4 publikáciách je v pozícii 2. autorky.

Prikladám ich zoznam:

1. Lazúrová Z, Popovňáková M, Mitro P. The Role of Adenosine and Its Degradation Enzymes – Adenosinedeaminase and Adenosinekinase in Pathogenesis of Vasovagal Syncope. *European Journal of Internal Medicine*, 2022; 105: 77-81.
2. Mitro P, Lazúrová Z, Kerekanič M, Farkaš J, Popovňáková M. Adenosine, adenosine-deaminase and implantable recorder outcome in syncopal patients. *PACE: Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2022; 45(6): 768-772.
3. Mitro P, Lazúrová Z, Lukáčová M. Theophylline in the prevention of vasovagal syncope recurrences. *Bratislava medical journal*, 2024; 125 (11): 713-718.
4. Lazúrová Z, Mitro P. Adenozín-mediátor s multisystémovými účinkami (alebo hormón?). *Vnitřní lékařství*, 2017; 63(9): 617-623.
5. Lazúrová Z, Habalová V, Mitro P. Association of Polymorphisms in Endothelin-1 and Endothelin Receptor A Genes With Vasovagal Syncope. *Physiological research*, 2022; 71 (1): 93-101.
6. Lazúrová Z, Lukáčová M, Popovňáková M, Wedel MA, Mitro P. Úloha vazoaktívnych hormónov v patogeneze vazovagálnej synkopy. *Cardiology letters*, 2023; 32 (6): 373-379.

7. Bačkorová B., Lazúrová Z., Lewaskiewicz P, Mitro P, Lazúrová I. Increased adrenocortical activity in patients with vasovagal syncope. *Autonomic neuroscience : basic and clinical*, 2024; 254 (103196): 1-5.
8. Lazúrová Z. Endokrinné príčiny ortostatickej hypotenzie. *Interná medicína, Interná med.* 2024; 24 (12): 463-468.
9. Lazúrová Z., Mitro P., Lazúrová I., Lukáčová M., Heidecke HC., Lepej J., Marin I., Shoenfeld Y. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) of Autoimmune Origin - Case and Review. *Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences*, 2024; 5(7): 859-865.
10. Lukáčová M., Mitro P., Lazúrová Z., Híjová E., Bertková I, Valová K. Autoimmune Antibodies in Orthostatic Intolerance Syndromes. *Physiological Research*, 2025; 74 (2): 255-262.

Teoretická časť habilitačnej práce je napísaná na 50 stranách. V úvode habilitačnej práce autorka definuje ortostatickú intoleranciu: Ortostatická intolerancia (OI) zahŕňa skupinu ochorení, ktorých spoločnou charakteristickou črtou je vznik ťažkostí po postavení s typickým ústupom ťažkostí po horizontalizácii. Podmienkou je chronicita symptómov v trvaní minimálne 3-6 mesiacov, alebo recidivujúce epizódy. Ortostatickou intoleranciou trpí približne 1% populácie, epizódu vazovagálnej synkopy (VVS) v priebehu života má približne 40% populácie. Autorka detailne popisuje 3 hlavné typy OI:

- VVS
- syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS)
- ortostatická hypotenzia (OH).

V ďalšej kapitole habilitantka popisuje diagnostiku jednotlivých typov OI. V nasledujúcich statiach autorka rozoberá patofyziológiu OI, kľúčovú úlohu v patogenéze synkopy zohráva adenožínergický systém. MUDr. Lazúrová, PhD, popisuje metabolizmu adenožínu, jeho pôsobenie na receptoch (vrátane ich modulácie) a degradáciu adenožínu. Úloha adenožínergického systému v patofyziológii synkopy je komplexná. Autorka detailne popisuje vysoko- a nízko-adenožínovú synkopu, ich patogenézu, diagnostiku a diferenciálnu diagnostiku. V závere tejto kapitoly je udávaný možný efekt antagonistov adenožínových receptorov v liečbe VVS, je potrebné podotknúť, že ide o pionierske práce na malých súboroch pacientov s rozličnými výsledkami. V ďalšom texte MUDr. Zora Lazúrová, PhD, dopĺňa význam humorálnych a autoimunitných mechanizmov pri vzniku VVS. Autorka popisuje aj úlohu endokrinného systému v patogenéze synkopy.

MUDr. Zora Lazúrová si stanovila v habilitačnej práci nasledovné ciele:

1. Úloha adenosínergického systému v patogenéze vazovagálnej synkopy.

Cieľom bolo stanoviť hladiny adenosínu a jeho degradačných enzýmov u pacientov s VVS a porovnať ich s kontrolnou skupinou, a identifikovať prípadné rozdiely medzi jednotlivými hemodynamickými typmi vazovagálnej reakcie. Ďalšie ciele tohto okruhu výskumu boli určiť prediktívnu hodnotu vyšetrenia adenosínu pri ďalšom potvrdení klinickej diagnózy pri monitorovaní pacientov implantovaným slučkovým rekordérom (ILR). Posledným čiastkovým cieľom bolo študovať efekt liečby antagonistami adenosínových receptorov u pacientov s VVS.

2. Úloha humorálnych mechanizmov v patogenéze ortostatickej intolerancie

V tejto oblasti výskumu bolo cieľom vyšetriť hladiny viacerých vazoaktívnych hormónov u pacientov s anamnézou OI (vazokonstrikčné: neuropeptid Y, endotelín 1, angiotenzinogén, a vazodilatačne pôsobiaci apelin), vyšetriť polymorfizmy v géne pre endotelín a receptoru typu A pre endotelín. Ďalším cieľom bolo vyšetriť aktivitu adrenokortikálnej osi u pacientov s OI.

3. Autoimunitné mechanizmy v patogenéze ortostatickej intolerancie.

Cieľom bolo vyšetriť hladiny autoprotilátok namierených proti receptorom autonómneho nervového systému a receptorom pre vazoaktívne hormóny u pacientov s jednotlivými formami OI (protiláky proti receptorom pre angiotenzín II a endotelín-1).

Z dosiahnutých výsledkov v priložených prácach vyberám

Cieľ 1

Pacienti s VVS majú vyššie hodnoty adenosínu, pretože je znížená jeho degradácia. Adenosín hrá kľúčovú úlohu pri vazodepresorickom type VVS.

Približne polovica pacientov s ILR pre VVS má pozitívny adenosínový test. Pacienti s pozitívnym adenosínovým testom majú nižšie hodnoty adenosínu ako pacienti s negatívnym adenosínovým testom, hodnoty adenosín-deaminázy boli v oboch skupinách pacientov porovnateľné. Pozitivita adenosínového testu a nižšie hodnoty adenosínu v periférnej krvi boli asociované s častejším výskytom asystolických epizód v priebehu monitorovania ILR.

Pridanie perorálneho teofylínu k nefarmakologickej liečbe redukuje rekurenciu synkop u pacientov s VVS, asi tretina pacientov však musela prerušiť liečbu pre nežiaduce účinky.

Cieľ 2

Nebola zistená žiadna štatisticky významná súvislosť medzi polymorfizmami endotelínu 1 (EDN1) *rs5370* a endotelínového receptora A (EDNRA) *rs5333* na jednej strane a pozitivitou „head-up tilt testu“ (HUTT) alebo hemodynamickými typmi VVS na strane druhej. Pacienti s genotypmi GT alebo TT v lokuse *rs5370* génu EDN1 mali v čase synkopy signifikantne vyššie

hodnoty vysokej frekvencie (HF) a štandardnej odchýlky priemerných tzv „normal-to- normal“ (NN) intervalov v ekg zázname.

Znížené hladiny vazokonstriktorov zodpovedných za udržiavanie tlaku krvi pravdepodobne participujú pri vzniku VVS. Defektná kompenzačná produkcia neuropeptidu Y pri ortostáze by mohla hrať úlohu v patogenéze VVS. Bazálne nižšie hladiny angiotenzínu môžu predisponovať k hypotenzii a synkope.

Pacienti s diagnózou VVS majú vyššie hladiny kortizolu bazálne aj po stimulácii adrenokortikotropným hormónom (ACTH). Tento nález naznačuje, že jedinci s VVS majú vyššiu aktivitu nadobličiek, pravdepodobne ako reakciu na ortostatický stres vyvolaný synkopou, ktorý pôsobí ako stresový podnet na autonómny nervový systém.

Cieľ 3

U pacientov s POTS boli zistené výrazne vyššie hladiny autoprotilátok proti receptoru angiotenzínu II typu 1 (AT1R) v porovnaní s kontrolnou skupinou, avšak pacienti s VVS nemali signifikantný rozdiel v hladinách protilátok proti AT1R ako kontrolná skupina pacientov.

Diskusia k cieľom habilitačnej práce je napísaná kvalitne, závery k jednotlivým cieľom práce sú formulované presne.

Habilitačná práca MUDr. Zory Lazúrovej PhD, má nadštandardnú úroveň pre práce podobného charakteru. Práca je z formálneho hľadiska napísaná správne. Teoretická časť práce je vypracovaná kvalitne, autorka uvádza overené, ale aj recentné informácie. Autorka rozpracovala výskum na excelentnej úrovni, prezentovala originálne výsledky v siedmych prácach publikovaných v anglickom jazyku a v jednej práci publikovanej v slovenčine. Všetky uvedené práce prešli štandardným recenzným konaním, originálne práce sú adekvátne štatisticky spracované, majú kvalitnú diskusiu a jednoznačné závery. Špeciálne oceňujem výsledky prezentované v práci: Lazúrová Z, Popovňáková M et Mitro P. The Role of Adenosine and Its Degradation Enzymes – Adenosinedeaminase and Adenosinekinase in Pathogenesis of Vasovagal Syncope. *European Journal of Internal Medicine*, 2022; 105: 77-81. Impakt faktor časopisu pre rok 2022 bol 8,0 a časopis bol zaradený do Q1 v kategórii „Medicine General and Internal“ vo Web of Science pre príslušný rok.

Práce habilitantky prinášajú nové vedecké poznatky v oblasti OI.

Habilitačná práca je napísaná pútavo a logicky. V práci sú len drobné nedostatky, napr. nenašiel som tabuľku č. 7. Bolo mi ťou byť oponentom tak kvalitného rukopisu.

Na MUDr. Zoru Lazúrovú PhD, mám jednu otázku:

Aký častý je výskyt OI u pacientov s chorobami so splachnicovou vazodilatáciou, napr. pri dekompenzovanej cirhóze pečene?

Odporúčam prijať habilitačnú prácu v predloženej forme k habilitačnému konaniu a po jej úspešnej obhajobe **odporúčam MUDr. Zore Lazúrovej, PhD, udeliť titul docentky v odbore habilitačného a inauguračného konania vnútorné choroby.**

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.