

**Prof. dr. hab. n .med. Włodzimierz Buczko**  
**ul. Akademicka 6 m. 8**  
**15-267 Białystok**

02.12.2025 r.

## **Recenzja**

*rozprawy doktorskiej mgr Yany Babii pt. " Combined administration of scopolamine and a negative allosteric modulator of the metabotropic glutamate mGlu2 receptor as a novel efficacious method to treat depression " wykonanej w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dra hab. Andrzeja Pilca.*

Depresja jest obecnie uznawana za jedno z najczęstszych zaburzeń psychicznych na świecie. Choć dopiero w drugiej połowie XX wieku ustandaryzowano diagnozę depresji jako odrębne zaburzenie funkcji OUN. W tym czasie powstaje teoria depresji neurochemicznej polegającej na braku równowagi w wytwarzaniu i działaniu znanych już ówczynie neuroprzekaźników w mózgu. Okazało się że przyczyny tego zaburzenia są wielorakie i złożone, przy czym polegają one głównie na osłabieniu przekazywania mózgowego noradrenaliny i serotoniny, a także wielorakich objawów ze strony między innymi układu krążenia i pokarmowego.

W wieku XX nastąpił także dynamiczny rozwój farmakologii w tym także psychofarmakologii. W tym czasie powstaje teoria neurochemicznej depresji jako braku równowagi w wytwarzaniu i działaniu poznanych już neuroprzekaźników. Do terapii weszły inhibitory monoaminooksydazy i trójcykliczne antydepresanty, które mają zastosowanie także obecnie.

Również w połowie XX wieku okazało się, że w rozwoju depresji obok układu adrenergicznego, bierze także udział układ cholinergiczny. Stwierdzono m/n, że związki zwiększające stężenie acetylocholino (Ach) takie jak inhibitory rozkładu acetylocholino, a więc związki ochrony roślin, insektycydy czy gazy bojowe tabun, sarin i soman powodują zaburzenia funkcji mózgu, w tym depresję.

Wykazano także, że fizostygmina syntetyczny inhibitor acetylocholinoesterazy, zwiększając poziom Ach w OUN wywołuje także objawy podobne do depresji. Te obserwacje pozwoliły na postawienie hipotezy, że zaburzenia równowagi adrenergiczno-cholinergiczej na korzyść Ach, wskazują, że układ cholinergiczny obok adrenergicznego może pełnić także ważną rolę w powstawaniu i rozwoju depresji. Ponadto 20 lat później, w 2006 roku wykazano, że hydrobromek skopolaminy blokujący receptory muskarynowe przechodzi przez bariery krew-mózg i szybko działa antydepresyjnie, w odróżnieniu od inhibitorów MAO i trójcyklicznych depresantów. Takie szybkie efekty obserwowano zarówno u zwierząt doświadczalnych jak i u ludzi z depresją. Z kolei dane badań ostatnich lat wskazują, że w depresji obserwuje się także hypofunkcję układu glutaminergicznego, co pokazują wyniki badań wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych jak i w obserwacjach klinicznych. Już wstępne wyniki licznych badań wykazały, że negatywne regulatory allosterycznych receptorów m/n receptora mGlu2 także wywołują szybkie działanie antydepresyjne szczególnie w terapii złożonej, działają one przede wszystkim bardziej skutecznie, a jednocześnie bardziej bezpiecznie.

Cel pracy został więc oparty o dotychczasowe dane badań na zwierzętach laboratoryjnych i obserwacjach klinicznych. Pomimo, iż pierwsze próby stosowania imipraminy w stanach depresyjnych zostały opisane w *Journal of Psychopharmacology* już w roku 1958, a skopolaminy w 2006 to do dnia dzisiejszego postęp w skuteczności terapii depresji w różnych stanach, zarówno u dzieci jak i dorosłych w 2025 roku pozostaje nadal nieznaczący.

Dlatego też podjęcie przez mgr. Yany Babii badań mające na celu ocenę skuteczności farmakologicznej i działań niepożądanych, połączenia „starego” leku blokującego receptor muskarynowy skopolaminy łącznie z negatywnym modulatorem metabotropowym receptora glutaminergicznego mGlu2 w doświadczalnej depresji u myszy i u szczurów było uzasadnione. Cel badań jest więc podejściem bardzo interesującym i ważnym, zarówno w aspekcie

poznawczym jak też praktycznym. Został on przedstawiony jasno, logicznie wynika z dotychczasowych danych wskazując na potrzebę badań prowadzenia w tym obszarze zaburzeń funkcji mózgu.

Materiał i metody opisano wzorowo, w sposób wyjątkowo drobiazgowy. Badania prowadzono na kilku modelach doświadczalnych depresji u myszy i szczurów używając powszechnie stosowanych testów behawioralnych i biochemicznych do oceny działania siły, skuteczności i działań niepożądanych badanych związków na mózg. Ta część pracy zawarta na 10 stronach wydruku jest zakończona analizą statystyczną.

Wyniki badań na myszach przedstawiono na 20 stronach, a na szczurach na 9 stronach wydruku w sposób zwięzły i przejrzysty. Każdy fragment badań przeprowadzony na poszczególnym modelu zwierzęcym jest na końcu podsumowywany.

Doktorantka wykazała, że zastosowanie połączonych związków pomimo zmniejszenia dawki skopolaminy z VU6001966 zwiększa z jednej strony skuteczność przeciwdepresyjną, z drugiej zaś łagodzi działania niepożądane skopolaminy. Nie obserwowano bowiem wpływu połączenia tych związków na aktywność motoryczną i pamięć przestrzenną.

Wyniki badań własnych Doktorantki wskazują, że wnoszą one istotny wkład w postęp badań nie tylko teoretycznych, ale także poszerzają naszą wiedzę na temat terapii stanów depresyjnych u ludzi.

W dyskusji wyniki badań przedstawione na 16 stronach skonfrontowano z dotychczasowymi danymi literaturowymi. Ta część pracy świadczy o tym, że doktorantka posiada umiejętność krytycznej analizy badań własnych z literaturą.

Wstęp oraz dyskusja świadczą o tym, że doktorantka posiada zarówno wiedzę teoretyczną na badany temat, jak też potrafi ją wykorzystać do jej łączenia z otrzymanymi wynikami badań własnych. Pracę kończy 199 pozycji piśmiennictwa właściwie dobranych.

Podsumowując pracę oceniam bardzo wysoko. Autorka z dużą dokładnością wykonała ogromną pracę wymagającą cierpliwości i czasu, wykonując szeroki wachlarz badań na myszach i szczurach, oraz znajomości tematyki badawczej.

Rozprawa Doktorantki spełnia także warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t. j. Dz. U. 2024, poz. 1571 z późn. zm.). Stawiam zatem wniosek do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk o dopuszczeniu mgr. Yany Babii do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania Jej stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Mgr Babii otrzymała bardzo cenne wyniki mające duże znaczenie praktyczne w przyszłości, dlatego też wnoszę o wyróżnienie pracy.



*Prof. dr. hab. .med. Włodzimierz Buczko*