



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE  
**KATEDRA FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ**

ul. Jaczewskiego 8b (Collegium Pathologicum), 20-090 Lublin

tel.: +48 81448 6450; faks: +48 81448 6451

e-mail tomasz.kocki@umlub.pl

---

**Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kocki**

Lublin, 26 lutego 2024 r.

**O C E N A**

**Rozprawy doktorskiej mgra Adama Wojtasa pt.**

**The effects of novel psychoactive substance, 25B-NBOMe on the  
central nervous system in comparison to psilocybin.**

wykonanej w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk pod  
kierunkiem prof. dr hab. Krystyny Gołębiewskiej.

Substancje, które wywierają wpływ na funkcjonowanie mózgu, są znane od wielu tysięcy lat. Od zarania dziejów substancje pochodzenia naturalnego, np. występujące w grzybach halucynogennych typu *Psilocybe*, kaktusie pejotl, bieluniu dziedzierzawie, szaławii wieszczej czy sporyszu były wykorzystywane jako substancje pobudzające, uspokajające czy halucynogenne, czyli powodujące istotne zaburzenia postrzegania rzeczywistości. W XX wieku pojawiły się nowe, syntetyczne psychodeliki, takie jak LSD, czy MDMA. Działanie substancji psychodelicznych na organizm ludzki wiąże się z różnorodnymi efektami fizjologicznymi, psychicznymi i behawioralnymi. Niekontrolowane użycie tych substancji może prowadzić do wystąpienia tzw. doświadczeń psychodelicznych, często wywołujących trwałe zaburzenia psychiczne. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że na przełomie XX i XXI wieku około 270 mln osób (czyli około 5,5% światowej populacji w wieku 15-64 lat) stosowało środki psychoaktywne. Nadużywanie rekreacyjne psychodelików spowodowało ich zaklasyfikowanie

do substancji o wysokim potencjale nadużywania. W związku z tym, w wielu krajach, posiadanie, używanie lub sprzedaż psychodelików jest nielegalne. Korzystanie z tych substancji niesie więc ryzyko konsekwencji prawnych, włączając w to kary więzienia. Powyższe problemy, a w szczególności problemy prawne, na kilkanaście lat bardzo ograniczyły badania nad tymi substancjami. Jednak pomimo przeciwności związanych z niekontrolowanym stosowaniem psychodelików, pojawiało się coraz więcej dowodów na ich skuteczność w leczeniu różnych problemów zdrowotnych. W XXI wieku nastąpił powrót do badań nad działaniem substancji psychostymulujących u ludzi ze względu na ich potencjał terapeutyczny. Obecnie psychodeliki zyskują coraz większe uznanie w medycynie, zwłaszcza w kontekście leczenia zaburzeń psychicznych i poprawy dobrostanu psychicznego. Badania naukowe wskazują, że wybrane substancje psychoaktywne mogą być skuteczne w leczeniu zaburzeń psychicznych, takich jak depresja, PTSD, lęki, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne czy uzależnienia od alkoholu czy narkotyków.

W tym kontekście rozprawa doktorska Pana mgra **Adama Wojtasa** pt. „*The effects of novel psychoactive substance, 25B-NBOMe on the central nervous system in comparison to psilocybin*” doskonale wpisuje się w tę tematykę badawczą.

Rozprawa doktorska ma charakter spójnego tematycznie zbioru czterech prac doświadczalnych opublikowanych w recenzowanych czasopismach i świadczy o rozwoju naukowym Doktoranta, jak również o dążeniu do rozwiązania konkretnego problemu badawczego.

Publikacje naukowe na których oparta jest dysertacja:

1. **Wojtas A**, Herian M, Skawski M, Sobocińska M, González-Marín A, Noworyta-Sokołowska K, Gołębiewska K (2021). Neurochemical and Behavioral Effects of a New Hallucinogenic Compound 25B-NBOMe in Rats. *Neurotoxicity Research*, 39, 305-326. doi: 10.1007/s12640-020-00297-8.
2. **Wojtas A**, Herian M, Maćkowiak M, Solarz A, Wawrzczak-Bargiela A, Bysiek A, Noworyta K, Gołębiewska K (2023). Hallucinogenic activity, neurotransmitters release, anxiolytic and neurotoxic effects in Rat's brain following repeated administration of novel psychoactive compound 25B-NBOMe. *Neuropharmacology*, 9, 109713. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.
3. **Wojtas A**, Bysiek A, Wawrzczak-Bargiela A, Szych Z, Majcher-Maślanka I, Herian M, Maćkowiak M, Gołębiewska K (2022). Effect of Psilocybin and Ketamine on Brain Neurotransmitters, Glutamate Receptors, DNA and Rat Behavior. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 23, 6713. doi: 10.3390/ijms23126713.

4. **Wojtas A**, Bysiek A, Wawrzczak-Bargiela A, Maćkowiak M, Gołombiowska K (2023). Limbic system response to psilocybin and ketamine administration in rats: A neurochemical and behavioral study.doi:10.20944/preprints202309.1661.v1

Łączny współczynnik oddziaływania (IF) powyższych publikacji wynosi 16,613, a liczba punktów MNiSW to 490. Tytuł pracy doktorskiej odpowiada tematyce zamieszczonej w publikacjach.

We wszystkich pracach naukowych mgr Adam Wojtas jest pierwszym autorem, a oświadczenia współautorów publikacji wskazuje na jego wiodący udział w przygotowaniu prac do publikacji tj. stworzeniu koncepcji naukowej badań, wykonaniu części doświadczalnej, analizie uzyskanych wyników oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji. Oceniając niniejszą dysertację należy podkreślić, że wszystkie wyniki zostały już opublikowane w punktowanych czasopismach naukowych, a zatem już zostały poddane wnikliwej recenzji przez ekspertów z tego tematu badawczego.

Praca doktorska została napisana w języku angielskim i obejmuje 158 stron oprawionego wydruku komputerowego formatu A4. Dysertacja składa się z następujących rozdziałów: wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej, streszczenie w j. polskim i w j. angielskim, spis skrótów używanych w dysertacji, wprowadzenie, cel pracy, podsumowanie wyników badań i dyskusja, wnioski, główne osiągnięcia badawcze Doktoranta, piśmiennictwo, kserokopia czterech publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej oraz oświadczenia współautorów o charakterze udziału w przygotowaniu publikacji naukowych stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

Po zapoznaniu się z przedstawioną dysertacją oceniam, że rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta i w ten w sposób spełnia ustawowy wymóg dla uzyskania stopnia doktora.

W obliczu problemu naukowego nakreślonego przez Doktoranta podjęty temat badań jest ważny i aktualny. W treści rozprawy doktorskiej Autor wykazał się ekspercką wiedzą dotyczącą zagadnień związaną z tematyką dysertacji. Całość pracy otwiera rozdział *Wprowadzenie* w którym Doktorant przedstawił w bardzo przystępny i syntetyczny sposób najbardziej istotne zagadnienia związane z podjętym przez niego trudnym problemem badawczym. W tej części pracy, w bardzo przejrzysty sposób, Autor przedstawił klasyfikację psychodelików oraz wyjaśnił mechanizmy działania substancji, których podstawowy mechanizm związany jest z aktywacją przede wszystkim receptora 5-HT<sub>2A</sub>. W dalszej części rozdziału Kandydat wyjaśnił, na podstawie piśmiennictwa naukowego, właściwości

psychoaktywne związków NBOMe, w których obecność grupy N-benzylowej istotnie zwiększa wiązanie z receptorem 5-HT<sub>2A</sub>. Następnie scharakteryzował psylocybinę, jej właściwości psychoaktywne na zwierzęta i ludzi. Podobnie jak związki NBMOe, psylocybina wykazuje silne powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> oraz 5-HT<sub>1A</sub>. Ponadto, psylocybina wykazuje właściwości łagodzące objawy depresji. Przeprowadzona w tej części pracy doktorskiej analiza piśmiennictwa dotycząca podjętego tematu badawczego stanowi bardzo dobre wprowadzenie do dalszych części dysertacji.

W oparciu o przesłanki przedstawione we *Wprowadzeniu*, został precyzyjnie i logicznie sformułowany nowatorski cel rozprawy, którym było porównanie ośrodkowego działania nowej substancji psychoaktywnej, 25B NBOMe, wysoce selektywnego agonisty receptora 5-HT<sub>2A</sub> z grupy fenyletyloaminy, ze znacznie mniej selektywnym agonistą receptora 5-HT<sub>2A</sub> z grupy tryptamin, psylocybiną. Ponadto Doktorant przeanalizował różnice w uwalnianiu neuroprzekaźników i uszkodzeniach wywołanych przez te substancje chemiczne oraz ich wpływ na zachowanie zwierząt w testach behawioralnych.

Na podkreślenie zasługuje wydzielenie czterech zadań szczegółowych pracy które obejmowały:

1. Zbadanie *in vivo* skutków wywołanych ostrym podaniem 25B-NBOMe na neuroprzekaźnictwo mózgu szczurów, zachowanie i jego możliwą genotoksyczność;
2. Zbadanie *in vivo* skutków wywołanych przewlekłym podawaniem 25B-NBOMe na neuroprzekaźnictwo w mózgu szczurów, zachowanie i jego możliwą toksyczność w komórkach nerwowych i glejowych;
3. Zbadanie *in vivo* skutków wywołanych ostrym podaniem psylocybiny na neuroprzekaźnictwo korowe szczurów, ekspresje wybranych białek receptorowych, zachowanie zwierząt i jej możliwą genotoksyczność w porównaniu z działaniem ketaminy;
4. Zbadanie *in vivo* skutków wywołanych ostrym podaniem psylocybiny na neuroprzekaźnictwo limbiczne w mózgu szczurów, ekspresje wybranych białek receptorowych i zachowanie zwierząt w porównaniu do działania ketaminy.

Odpowiedzi na powyższe cele szczegółowe zostały przedstawione w pracach naukowych stanowiących podstawę niniejszej Dysertacji.

Badania naukowe zawarte w publikacjach zostały przeprowadzone na szczurach stada Wistar. W metodach badawczych Doktorant wykorzystał bardzo szeroki wachlarz testów behawioralnych takich jak test otwartego pola, test wymuszonego pływania, light-dark box test,

czy test rozpoznawania nowych obiektów. Ponadto Kandydat zastosował w swojej pracy naukowej nowoczesne metody badań o znacznym stopniu złożoności takie jak badania genetyczne, immunohistochemiczne oraz mikrodializę mózgu. Do ilościowej identyfikacji neuroprzekazników w mózgu zastosował wysokosprawną metodę HPLC z detekcją elektrochemiczną, która wymaga od badacza dużej cierpliwości i precyzji. Należy podkreślić, że doświadczenia zostały przez Doktoranta bardzo starannie zaplanowane oraz logicznie i konsekwentnie przeprowadzone.

Rozdział *Dyskusja* stanowi konfrontację wyników własnych z literaturą naukową przedmiotu. Główne osiągnięcia naukowe wynikające z niniejszej dysertacji to przede wszystkim (1) potwierdzenie możliwych silnych właściwości uzależniające 25B-NBOMe w porównaniu z psylocybiną; (2) wykazanie silnego działania genotoksycznego substancji 25B-NBOMe. Przewlekłe podawanie 25B-NBOMe indukuje istotne uszkodzenia DNA w korze czołowej mózgu i hipokampie; (3) potwierdzenie po raz pierwszy, że psychodeliki zakłócają bramkowanie wzgórzowo-korowe poprzez aktywację interneuronów w jądrze siatkowatym wzgórza, co prowadzi do hamowania przewodnictwa GABAergicznego we wzgórza; (4) wykazanie, że 25B-NBOMe i psylocybina wywierają przeciwstawny wpływ na lęk. 25B-NBOMe wywołuje lęk u zwierząt po ostrym podaniu, a efekt ten nasila się, gdy jest podawany przewlekłe, natomiast jednorazowe podanie psylocybin wywołuje długotrwały efekt anksjolityczny; oraz (5) częściowe wyjaśnienie mechanizmów wzrostu elastyczności poznawczej u szczurów pod wpływem psylocybin.

Na podstawie przedstawionej do recenzji rozprawy oceniam, że mgr Adam Wojtas wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej spełniając tym samym ustawowy wymóg dla uzyskania stopnia doktora.

Równocześnie mogę z pełnym przekonaniem stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska bez wątpienia zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Podsumowując, w świetle art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tekst jednolity: Dz.U. 2023, poz. 742) dysertacja pt. „**The effects of novel psychoactive substance, 25B-NBOMe on the central nervous system in comparison to psilocybin**” spełnia warunki wymagane dla rozprawy doktorskiej. W związku z powyższym, wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgra Adama Wojtasa do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne. Z uwagi na wysoki poziom naukowy pracy doktorskiej oraz dojrzałość naukową Autora, zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

*Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kocki*

## poświadczenie złożenia podpisów i pieczęci elektronicznych

Certyfikat dla dokumentu o Autenti ID: 17b1e6a8-9075-449c-9c57-b703a455e2e5  
utworzonego: 2024-03-10 21:14 (GMT+01:00)

