

Białystok, 25.10.2025r.

Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz

Klinika Psychiatrii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja pracy doktorskiej Łukasza Piotra Szałacha pt. „Wpływ ketaminy na układ odpornościowy u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi.”

Promotor: dr hab. n. med. Katarzyna Lisowska, prof. GUMed

Promotor pomocniczy: dr n. med. Agnieszka Dąca

Rozprawa doktorska lek. Łukasza Piotra Szałacha dotyczy charakterystyki układu odpornościowego u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, leczonych ketaminą.

Badania z ostatnich dwóch dekad jasno pokazują, że depresja jest nie tylko zaburzeniem neurochemicznym mózgu, ale przede wszystkim stanem obejmującym cały organizm, w tym ma niezwykle istotny wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego. U osób z depresją często obserwuje się podwyższone stężenia cytokin prozapalnych typu IL-6, TNF- α , IL-1 β , CRP, stresu oksydacyjnego, zwiększone wydzielanie kortyzolu, co długofalowo prowadzi do zaburzeń równowagi między odpornością wrodzoną i nabytą, a także dysbiozę jelitową, która może wtórnie nasilać stan zapalny i wpływać na nastrój poprzez cytokiny i metabolity bakteryjne. Badano również w niewielkim stopniu wpływ ketaminy (antagonisty receptora NMDA), znanej z dość szybkiego działania przeciwdepresyjnego, na układ odporności. Zauważono, iż leki przeciwdepresyjne, w tym ketamina, obniżają poziomy niektórych cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, TNF- α , IL-1 β , zmniejszają produkcję reaktywnych form tlenu i azotu, a także „normalizują” aktywność zapalną mikrogleju. W

związku z powyższymi depresja wydaje się „rozregulowywać” układ odpornościowy, nasilając stan zapalny, a leki przeciwdepresyjne mogą częściowo te zmiany odwracać, zmniejszając zapalenie, a także wspierać regenerację neuronalną. Istnieje więc potrzeba pogłębiania badań wpływu depresji oraz leków przeciwdepresyjnych na funkcje odpornościowe w organizmie, a wpływ ketaminy, wydaje się być szczególnie interesujący z racji na szybkość jej działania. Powyższe pokazują, że temat podjęty przez Doktoranta jest jak najbardziej aktualny, interesujący oraz niezwykle istotny z punktu widzenia zdrowotnego oraz społecznego.

Rozprawa doktorska lek. Łukasza Piotra Szałacha ma formę spójnego tematycznie cyklu trzech publikacji (jednej poglądowej oraz dwóch oryginalnych), obejmujących 1 – ocenę wpływu leków przeciwdepresyjnych na układ odpornościowy (w pracy poglądowej), 2 - analizę (w pracach oryginalnych) zmian w subpopulacjach komórek T i poziomów cytokin u pacjentów z depresją oporną na leczenie oraz wpływu ketaminy na układ odpornościowy u tych pacjentów.

Sumaryczna punktacja cyklu trzech prac wynosi 13 IF oraz 420 MNiSW; we wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Rozprawa doktorska liczy 77 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji -zawiera spis treści, wprowadzenie, cele badawcze, opis metodologiczny, wyniki oraz ich dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia, wykaz stosowanych skrótów oraz kopie publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem merytorycznym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

We wstępie, Autor w bardzo jasny i uporządkowany sposób przedstawił teorie lekooporności zaburzeń nastroju, udziału w lekooporności mechanizmów immunologicznych, a także wpływu ketaminy jako leku niwelującego lekooporność. Autor posłużył się aktualnym piśmiennictwem.

Cele badawcze (strona 16) zakładały analizę profilu immunologicznego pacjentów z depresją lekooporną, zbadanie wpływu ketaminy na komórki układu odpornościowego, w

szczegółności na subpopulacje limfocytów T (z uwzględnieniem ich fenotypu powierzchniowego) oraz na stężenia cytokin w surowicy pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresji, a także znalezienie powiązania powyższych wyników badań z efektem przeciwdepresyjnym ketaminy, ocenianym za pomocą skal psychometrycznych. Ponadto celem było także znalezienie biologicznego markera depresji lekoopornej i odpowiedzi terapeutycznej.

„Materiał i metody” Doktorant opisał wzorcowo (także w poszczególnych pracach), uzupełniając je rycinami. Badaniem objęto grupę 20 dorosłych pacjentów, hospitalizowanych w Oddziale Psychiatrycznym z rozpoznaniem depresji lekoopornej w przebiegu dużej depresji (MDD – z ang. major depressive disorder) lub epizodu depresji lekoopornej w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (BD – z ang. bipolar disorder) bez objawów psychotycznych. Osiemnastu pacjentów z tej grupy zostało zakwalifikowanych do podania ketaminy dożylniej. Diagnozy potwierdzano na podstawie wywiadu MINI (z ang. Mini-International Neuropsychiatric Interview) oraz kryteriów DSM-5 (z ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), a nasilenie objawów depresyjnych oceniano za pomocą skali MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale). Grupę kontrolną w badaniach stanowiło 13 osób zdrowych w podobnym wieku, ze zbliżonym BMI i podobnym rozkładem płci do grupy badanej. Doktorant skupiał się następnie na ocenie stanu wyjściowego układu immunologicznego, w szczególności na profilu subpopulacji limfocytów T oraz poziomach cytokin w surowicy pacjentów depresyjnych (lekoopornych) i porównaniu ich z profilem osób zdrowych. W kolejnym etapie sprawdzano, w jaki sposób ketamina wpływa na układ immunologiczny tych pacjentów. Wyniki korelowano z oceną kliniczną objawów depresji.

Lek. Łukasz Piotr Szałach przedstawił następnie swoje wyniki oraz logicznie ujęte wnioski. Zaobserwował, że pacjenci z depresją oporną na leczenie, w porównaniu do osób zdrowych, charakteryzują się znaczącymi zaburzeniami układu odpornościowego jak obniżonym odsetkiem limfocytów CD4+CD25+ oraz CD8+CD95+, poziomem IL-12p70 oraz TNF- α , a także znacznie podwyższonym poziomem IL-8, której stężenie powyżej 19.55



pg/mL zwiększały ryzyko depresji lekoopornej ponad dziesięciokrotnie. Ponadto, im wyższy był odsetek limfocytów CD4+CD69+ oraz CD4+HLA-DR, tym wyższe były poziomy IL-8. Ketamina okazała się mieć istotne działanie immunomodulacyjne, zarówno we krwi pacjentów poddawanych leczeniu, jak i in vitro. Szczególnie interesujące jest oznaczanie stężenia IL-8 w surowicy pacjentów i jej silna dodatnia korelacja między końcowymi wynikami MADRS, co sugeruje, że IL-8 mogłaby służyć jako potencjalny biomarker depresji odpornej na leczenie lub być wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne.

Podsumowując, badania podjęte przez lek. Łukasza Piotra Szałacha znajdują pełne uzasadnienie, zostały zaplanowane i przeprowadzone w sposób prawidłowy metodycznie, a uzyskane wyniki Doktorant przedyskutował w sposób dojrzały, wykazując się szeroką znajomością literatury.

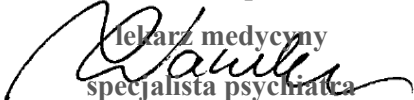
Jedynymi zauważonymi mankamentami rozprawy doktorskiej są: brak skróconego opisu wyników badań oraz ich podsumowania w abstrakcie oraz drobne błędy edytorskie np. na stronie 30.

Reasumując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. Łukasza Piotra Szałacha, na którą składają się trzy publikacje, które zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach, zawiera dane o istotnym znaczeniu naukowym i praktycznym, a uzyskane wyniki stanowią znaczący wkład do dotychczasowej wiedzy na temat roli układu immunologicznego w lekooporności zaburzeń nastroju. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, Doktorant zweryfikował wszystkie postawione cele badawcze, wykazał się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych; tym samym rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki -w związku z art. 187 Ustawy z 2023 roku (Dz. U. z 2023 r. poz. 742) - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, czyli spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom promocyjnym na stopień doktora.

W związku z tym, zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o **dopuszczenie** lek. Łukasza Piotra Szałacha do dalszych

etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy z racji na istotność jej wyników w rozumieniu roli układu immunologicznego w powstawaniu depresji oraz lekooporności zaburzeń nastroju, które zostały oparte o bardzo dobrze dobrane metody badawcze.

Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz


lekarz medycyny
specjalista psychiatry

1754124