

Wrocław dnia 04.11.2018 r.

Prof. dr hab. n. med. Adam Szelaż  
Kierownik Katedry i Zakładu Farmakologii  
Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

**Rada Wydziału Farmaceutycznego**

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przedstawiam Wysokiej Radzie ocenę rozprawy doktorskiej Pani

**mgr farm. Agnieszki Stelmaszyk**

pt.: *„Wpływ dapagliflozyny na wybrane aspekty patomechanizmu przewlekłych powikłań  
cukrzycy”*

W 1923 roku, już po 1 roku od odkrycia insuliny, przyznano nagrodę Nobla 32-letniemu Frederickowi Bantingowi najmłodszemu do dzisiaj jej laureatowi oraz Johnowi Macleodowi i wówczas rozpoczęła się nowa era leczenia cukrzycy, która trwa do dzisiaj. Niewielu z wykształconych i żyjących obecnie zdaje sobie sprawę, że wówczas cukrzyca szybko doprowadzała do śmierci. Dzisiaj wraz z postępem w jej leczeniu pojawiły się powikłania, których wcześniej nie znano i one stały się wyzwaniem dla nauki.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr farm. Agnieszki Stelmaszyk dotyczy badań wpływu nowego leku przeciwcukrzycowego - dapagliflozyny, na wybrane przez doktorantkę czynniki w modelu eksperymentalnym cukrzycy, które mogą odgrywać rolę w patomechanizmie uszkodzeń narządów występujących w przebiegu cukrzycy. Wykazanie ewentualnego działania leku w badaniach doświadczalnych, zawsze przy zachowaniu rozsądku i ostrożności niezbędnych przy przenoszeniu wyników z badań na zwierzętach na ludzi, mogłoby inspirować do badań na ludziach ukierunkowanych na ocenę wpływu dapagliflozyny na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy, szczególnie dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Wyniki badań mogłyby ułatwić w dalszej perspektywie, doprecyzowanie wskazań i przeciwwskazań i zwiększyć bezpieczeństwo terapii. Badania

działania dapagliflozyny dotyczące mechanizmów jej działania, a także innych leków nie zawsze są możliwe do przeprowadzenia u ludzi i w takich przypadkach przydatne są modele doświadczalne.

Doktorantka w swojej dysertacji wykorzystwała dość często stosowany eksperymentalny model cukrzycy, tzw. streptozotocynowej wykonywany na szczurach przez podanie streptozotocyny – antybiotyku będącego inhibitorem replikacji DNA, który po połączeniu z matrycą DNA niszczy ją, a dotyczy to szczególnie DNA komórek  $\beta$  trzustki. Już sam mechanizm dowodzi, że nie jest to działanie swoiste i między innymi dzięki temu lek ten jest także używany w leczeniu różnych nowotworów oprócz insulinoma w trzustce, także innych rzadszych zlokalizowanych poza trzustką, np. rakowiaka.

Cukrzyca streptozotocynowa jest modelem eksperymentalnym najbardziej przypominającym cukrzycę typu drugiego, ale jest to tylko model eksperymentalny, zwierzęcy odpowiednik i dlatego lepiej, bardziej precyzyjnie byłoby, aby używać zwrotów *cukrzyca streptozotocynowa* lub w ostateczności *wyindukowana cukrzyca typu 2*, a nie że *windukowano cukrzycę typu 2*. Warto pamiętać i uwzględnić w dyskusji, że streptozocyna jest inhibitorem replikacji DNA we wszystkich komórkach, nie uszkadza tylko trzustki. Oznacza to jednak, że po jej podaniu będzie powodowała zmiany we wszystkich komórkach, choć nie do końca wiadomo jakie i w jakich narządach? Ta uwaga nabiera szczególnego znaczenia, gdy ocenia wpływ badanego leku, np. dapagliflozyny na inne narządy poza trzustką, na które również działała streptozotocyna. Grupa zwierząt kontrolnych z cukrzycą streptozotocynową otrzymująca *placebo* to zwierzęta, u których obserwowane efekty mogą być wynikiem działania streptozotocyny. W badaniach nad jakimś lekiem obserwowany efekt może być wynikiem działania obu podanych substancji (tutaj: dapagliflozyny i streptozotocyny) lub każdej z nich oddzielnie.

Dapagliflozyna jest lekiem oryginalnym innowacyjnym należy do gliflozyn (selektywnych blokerów aktywności kotransportera sodowo-glukozowego), inne znane gliflozyny, np. kanagliflozyna lub empagliflozyna są lekami oryginalnymi typu *me too*. Wszystkie one hamują kotransporter 2 glukozy zależny od jonów  $\text{Na}^+$  (SGLT -2) w cewkach nerkowych. Transporter odpowiada za około 90% reabsorbcji glukozy z nerek do krwioobiegu. Gliflozyny zmniejszają stężenie glukozy we krwi niezależnie od stężenia insuliny oraz nie zwiększają masy ciała, bo wydalają przez nerki glukozę czyli materiał energetyczny, zwiększając tym samym ryzyko zakażeń układu moczowego.

Zgody Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach dotyczyły badań o szerszym zakresie niż ujęte w pracy doktorskiej, przeprowadzanych z wykorzystaniem także innych związków i udzielone zostały dla 5 badaczy, co sugeruje, że niniejsza dysertacja została wyodrębniona z większej pracy badawczej.

Rozprawa doktorska liczy łącznie 107 ponumerowanych stron, na których autorka umieściła: streszczenie w języku polskim i angielskim, 16 rycin, 20 tabel, podziękowania za pomoc w wykonaniu pracy, załączniki w tym zgody wspomnianej wyżej komisji etycznej. Układ pracy jest typowy. Praca posiada wykaz używanych skrótów, spis treści, wstęp; poza tym praca zawiera główne rozdziały - cel pracy, opis części doświadczalnej - przebieg doświadczeń, metody oznaczeń badanych parametrów, materiały, wyniki w tym ich omówienie w poszczególnych grupach, wnioski i dyskusję, a także wykaz rycin i tabel, spis piśmiennictwa liczący 131 pozycji, w tym 11 publikacji z roku 2016, 7 roku 2017 i 3 z 2018, nie licząc rocznika statystycznego lub karty charakterystyki produktu leczniczego, a pozostałe z lat nieco wcześniejszych. Niektóre rozdziały mają także podrozdziały. Większość rycin i wykresów przedstawiających wyniki badań jest czytelna, ułatwia zapoznanie się z treścią pracy i analizą statystyczną wyników oraz wnioskami z przeprowadzonych badań.

Wstęp pracy liczący 25 stron (1-25 str.) jest napisany zwięźle, zawiera informacje merytorycznie związane z tematyką badań i sugeruje, że doktoranta ma sporą wiedzę specjalistyczną dotyczącą poruszanych zagadnień związanych z powikłaniami cukrzycy.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została porządnie napisana i zredagowana, pojedyncze „literówki” świadczą o wyjątkowej staranności i dokładności doktorantki. Podjęte zagadnienia w tym przede wszystkim interpretacja uzyskanych wyników nie jest łatwa dla każdego badacza, szczególnie młodego, który uczy się dopiero samodzielności naukowej.

Każdy naukowiec widzi eksperyment przez pryzmat swojej wiedzy i doświadczeń. Nic dziwnego, że czytając pracę naukową widzi się niektóre sprawy inaczej. Taka wymiana poglądów i dyskusja nie przesądza racji ani doktoranta ani Recenzenta, ale jest wzajemną nauką a czasami inspiruje do dalszej pracy. Dlatego pozwolę sobie przedstawić niektóre z uwag, które nasunęły mi się po zapoznaniu się z treścią niniejszej pracy doktorskiej.

Nie będę chwalił poszczególnych elementów pracy, bo końcowy wniosek jest wystarczająco jednoznaczny.

Skupię się zatem jedynie na pewnych wątpliwościach, zastrzegając, że nikt nie ma patentu na mądrość, w także Recenzent.

Każdy model doświadczalny ma swoje ograniczenia, o niektórych których wspomniałem wyżej, ale doktorantka nie odniosła się do nich w dyskusji. W pracy często doktorantka odnosi wyniki swoich badań do sytuacji klinicznych u ludzi, co jest częste u młodych badaczy, ale są to bardziej spekulacje, niż uzasadniona potrzeba naukowa. Zwierzęta w liczbie 39 szczurów, podzielono na 2 grupy badawcze z cukrzycą streptozocynową, w tym: w jednej zwierzęta otrzymywały dapagliflozynę, a w drugiej *placebo*, a w trzeciej grupie były szczury zdrowe i otrzymywały *placebo*. W przeprowadzonym doświadczeniu nie można odpowiedzieć na pytanie czy obserwowane zmiany u szczurów z cukrzycą streptozocynową są wynikiem działania dapagliflozyny w tkankach patologicznych czy też są wynikiem działania leku na tkankę niezależnie od tego czy jest ona zdrowa czy „cukrzycowa” czyli po podaniu streptozocyny. Tego faktu nie zmieniają żadne obliczenia statystyczne. Nie wiemy jak dapagliflozyna wpływa na badane parametry u zdrowych szczurów czyli czy obserwowane właściwości leku są cechą leku czy też wynikają z działania w warunkach patologii spowodowanej hamowaniem replikacji DNA przez podaną wcześniej streptozocynę.

Aby wytłumaczyć tę uwagę posłużę się przykładem działania leków przeciwwągrzeczkowych, które obniżają temperaturę ciała, gdy jest ona podwyższona, ale nie potrafią obniżyć temperatury ciała, gdy jest ona prawidłowa. Czy dapagliflozyna obniża stężenie glukozy tylko, gdy jest ono zwiększone czy też zawsze czyli także wtedy, gdy jest prawidłowe? W tekście doktorantka używa niekiedy pojęcia lek przeciwhiperlikemizujący, co sugeruje działanie zapobiegające zwiększaniu stężenia glukozy lub obniżające je, gdy jest ono podwyższone. Po prostu w eksperymencie brakuje - moim zdaniem - czwartej grupy szczurów zdrowych, które otrzymywałyby samą dapagliflozynę, przez co wnioskowanie jest utrudnione.

W Polsce przyjęło się używać słowa poliuria na określenie wielomoczu (> 3 litrów na dobę) i pollakisuria na określenie częstomoczu (oddawanie moczu >7-8 razy w ciągu dnia i 2 x w nocy). Pollakiuria użyte w pracy to słowo zaczerpnięte wprost z języka angielskiego.

Podobnie zwrot: (...) neuropatia autonomiczna układu nerwowego (...) prawdopodobnie chodzi o neuropatię części autonomicznej układu nerwowego (str. 13).

W opisie eksperymentu podano, że 24 szczurów otrzymywały streptozocynę w dawce 30 mg/kg m. c., po czym wykonano u nich test dożołądkowego obciążenia glukozą i przyjęto, że wartości glikemii na czczo  $\geq 126$  mg/dl a po obciążeniu  $\geq 140$ /dl wskazują na cukrzycę. Czy wszystkie z 24 szczurów spełniły te warunki czy też szczurów było więcej, ale tylko 24 spełniło te wymagania?

Od 8 dnia szczury z cukrzycą streptozocynową karmione były paszą wysokotłuszczową przez 4 tygodnie, a przez następne 8 tygodni zasadniczego doświadczenia: otrzymywały albo dapagliflozynę albo metylocelulozę. Grupa kontrolna 15 szczurów otrzymywała, metylocelulozę i dietę standardową.

W ramach eksperymentu wykonano 1344 podań dożołądkowych (8 tyg. x 7 dni x 24 szczury) a w I części doświadczenia co najmniej 78 pobrań krwi z ogona w celu oznaczenia glukozy. Podczas tych 1344 podań za pomocą metalowej sondy dożołądkowo nie było powikłań? Czy wszystkie szczury przeżyły do końca trwającego ponad 90 dni eksperymentu?

Od 5-tego tygodnia eksperymentu szczury karmione były standardową paszą. Jeżeli oznaczenia końcowe wykonano w 13 tygodniu to znaczy, że przez 8 ostatnich tygodni, przed pobraniem próbek i tkanek do badań, szczury były na diecie standardowej. Pojawia się zatem pytanie jaka jest dynamika zmian w oznaczanych parametrach związana z dietą wysokotłuszczową, skoro oznaczenia wykonano po 8 tygodniach diety standardowej a nie przeprowadzono żadnych oznaczeń po 4 tygodniach diety wysokotłuszczowej, kiedy jej wpływ powinien być największy? W praktyce klinicznej po 2-3 miesiącach diety niskokalorycznej parametry gospodarki lipidowej często ulegają normalizacji, co czasami pozwala na leczenie dietetyczne zaburzeń gospodarki lipidowej a nie farmakologiczne. Jak było w doświadczeniu nie wiemy, ale wiemy, że oznaczenia przeprowadzono po 2 miesiącach diety beztłuszczowej i trudno uznać, że wyniki oznaczeń można odnosić do diety bogatotłuszczowej, której od 2 miesięcy przed pobraniem próbek do oznaczeń już nie było? W sprawie tytułu dysertacji.

Określenie „badanie wpływu „czegoś” na wybrane aspekty patomechanizmu”, nie jest poprawne językowo. Można badać wpływ czegoś na coś konkretnego, szczególnie w farmakologii. Słowo „aspekt” oznacza nic innego jak: atrybut, cechę, charakterystykę, jakość, przymiot, specyfikę, swoistość, szczególność, własność, właściwość, zaletę. Gdybyśmy wymienili w tytule słowo aspekt na którekolwiek inne wymienione powyżej, to wówczas bardzo wyraźnie będzie widać, że nie można badać „aspektów patomechanizmu”. Nie

badano przecież wpływu dapagliflozyny na cechy patomechanizmu lub jego jakość, specyfikę czy swoistość, właściwość i.t.d.

W niniejszej pracy badano wpływ dapagliflozyny na wybrane parametry związane z powikłaniami doświadczalnej cukrzycy u szczurów. Oznaczano w doświadczeniu:

- stężenie śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF),
- ekspresję mRNA dla VEGF w różnych tkankach oraz dla podtypów 1 i 2 receptorów dla VEGF,
- rozmieszczenie komórek śródbłonka oraz jego komórek progenitorowych,
- stężenie transformującego czynnika wzrostu (TGF- $\beta$ 1) w surowicy oraz ekspresję jego mRNA w wybranych tkankach,
- ekspresję sirtuiny-1 w wybranych tkankach,

Trudno uznać za prawidłową podaną przez doktorantkę szerokość 100 nm jako granicę między mikro- i makroangiopatią skoro naczynia włosowate tzw. kapilary, najbardziej cienkie elementy naczyniowe posiadają średnicę 5-15  $\mu$ m. Komórki śródbłonka mają wymiar 10-50  $\mu$ m a ich cienka cytoplazma od około 0,1-0,3  $\mu$ m do 3  $\mu$ m (zależnie od miejsca). Podaję te wymiary, aby uzmysłowić ich wielkość przy opisie wielkości naczyń, gdy opisuje się zmiany naczyniowe w cukrzycy. Mikrometr to jedna milionowa metra - 1  $\mu$ m to 1000 nm a 1000  $\mu$ m = 1 mm a zatem drobne kapilary szerokości 5-15  $\mu$ m mają szerokość inaczej 5000-15000 nm.

Wyłącznie dla celów dydaktycznych chciałbym przedstawić niektóre uwagi.

Moim zdaniem, wnioski mógłby być znacznie krótsze, bo ich treść powinna odnosić się wyłącznie do przeprowadzonych przez doktorantkę badań. Wszelkie ich rozszerzenia, będące *de facto* spekulacjami są w ogóle zbędne, a co najwyżej o niektórych można wspomnieć w dyskusji. Wnioski w części wykraczającej poza zakres przeprowadzanych badań są prawdopodobnie próbą przeniesienia wyników ze zwierząt na ludzi, co w przypadku badań podstawowych nie ma żadnego uzasadnienia.

Przykładowo:

Wniosek nr 1

Brzmi: Dapagliflozyna może wywierać korzystny, proangiogeny wpływ w obrębie mięśnia sercowego u zwierząt z cukrzycą.

Sugestia brzmienia:

Dapagliflozyna normalizuje ekspresję mRNA dla VEGF, która ulega obniżeniu w cukrzycy streptozocynowej w mięśniu sercowym.

Takie działanie nie jest wystarczające, aby uznać, że jest to działanie proangiogenne, tym bardziej, że np. w aorcie dapagliflozyna nie zmienia ekspresji mRNA dla VEGF, VEGF-R2 i R1 a poza tym stężenia VEGF w surowicy nie różniły się między grupami szczurów.

Nabiera to szczególnego znaczenia, gdy przeanalizuje się ekspresję mRNA dla VEGF-R2, która po dapagliflozynie zwiększa się zarówno w porównaniu do szczurów z cukrzycą i placebo jak i do zdrowych z placebo. W tym brakuje odpowiedzi jak działa dapagliflozyna na szczury zdrowe? A może sam badany lek zwiększa ekspresję mRNA dla VEGF i nie potrzebuje do tego „cukrzycy”?

Wniosek nr 2

Brzmi: Dapagliflozyna normalizuje ekspresję mRNA dla TGF- $\beta$ 1 w mięśniu sercowym, potencjalnie zapobiegając jego zwłóknieniu.

Sugestia brzmienia:

Dapagliflozyna normalizuje ekspresję mRNA dla TGF- $\beta$ 1 w mięśniu sercowym.

Stwierdzenie o potencjalnym zapobieganiu jego zwłóknieniu jest spekulacją, nie ma potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach, bo „włóknienia” przecież nie badano, a inni autorzy swoje wyniki uzyskali w innych warunkach doświadczalnych.

Trzeba też pamiętać, że w przebiegu makroangiopatii stężenia TGF- $\beta$ 1 wahają się, początkowo obniżają a potem zwiększają.

Wniosek nr 3

Brzmi: Dapagliflozyna koryguje wywołane cukrzycą zaburzenia funkcji śródbłonka oceniane na podstawie liczebności krążących progenitorowych komórek śródbłonka i krążących komórek śródbłonka.

Nie wiemy jak sama dapagliflozyna wpływa na liczbę komórek krążących progenitorowych komórek śródbłonka i krążących komórek śródbłonka u szczurów zdrowych.

Wniosek nr 4

W wątrobie, dapagliflozyna zwiększając ekspresję mRNA dla VEGF-R1 może przyczyniać się do zwiększenia zdolności regeneracji hepatocytów.

W wątrobie, dapagliflozyna zwiększa ekspresję mRNA dla VEGF-R1. Sugestia, że to może przyczyniać się do zwiększenia zdolności regeneracji hepatocytów nie wynika z badań, bo jej nie badano a jest jedynie spekulacją, niestety słabo udokumentowaną.

Wniosek nr 5

Brzmi:

Poprzez modyfikację ekspresji mRNA dla TGF- $\beta$ 1 oraz ekspresji sirtuiny 1 w wątrobie dapagliflozyna może ograniczać wywołane cukrzycą procesy stłuszczenia i włóknienia wątroby.

Sugestia brzmienia:

Dapagliflozyna zmniejsza ekspresję mRNA dla TGF- $\beta$ 1 w wątrobie oraz zapobiega zmniejszeniu ekspresji sirtuiny-1 w cukrzycy streptozocynowej.

Stwierdzenia, że dapagliflozyna ogranicza procesy stłuszczenia i włóknienia wątroby są spekulacją i nie wynikają z przeprowadzonych badań, bo doktorantka nie badała stłuszczenia i włóknienia wątroby.

Wniosek nr 6

Brzmi:

Dapagliflozyna nie wywiera znaczącego wpływu na podstawową czynność komórek  $\beta$  wysp trzustki, aczkolwiek prawidłowe funkcjonowanie komórek  $\beta$  może mieć znaczenie dla niektórych efektów działania dapagliflozyny w tkankach.

Sugestia brzmienia:

Dapagliflozyna nie wpływa na stężenie peptydu C i dlatego prawdopodobnie nie wpływa na podstawową czynność komórek  $\beta$  wysp trzustki.

W pracy brak wartości stężeń, w tabeli 10a-g są tylko wyniki analizy kowariancji

Fakt, że prawidłowe funkcjonowanie komórek  $\beta$  może mieć znaczenie dla niektórych efektów działania dapagliflozyny w tkankach nie wynika z przeprowadzonych badań i jest wnioskiem oczywistym, gdyż insulina warunkuje te inne działania.

Wniosek nr 7

Brzmi:

Prawdopodobny mechanizm działania dapagliflozyny w obrębie mięśnia sercowego i wątroby jest związany z inhibicją SGLT2 w tych tkankach.

Dapagliflozyna zmniejsza ekspresję SGLT2 w mięśniu sercowym i wątroby. O jaki mechanizm chodzi? Czy chodzi o obserwowane efekty czy jakiś mechanizm?

Wniosek nr 8

Brzmi:

Nie zaobserwowano znamionnego wpływu dapagliflozyny na czynniki związane z patomechanizmem przewlekłych powikłań cukrzycy w obrębie ściany naczyń tętniczych i mięśni szkieletowych.



Sugestia brzmienia:

W przeprowadzonym doświadczeniu nie wykazano wpływu dapagliflozyny na badane parametry, którym przypisuje się związek z patomechanizmem przewlekłych powikłań cukrzycy w ścianie naczyń tętniczych i w mięśniach szkieletowych.

Jest:

Wniosek końcowy - dapagliflozyna jako lek stosowany w leczeniu cukrzycy przedstawia istotny potencjał w zakresie ograniczenia rozwoju progresji i powikłań cukrzycy.

Uwaga:

Powyższe stwierdzenie zawarte we wniosku końcowym jest mało przekonujące, bo nie badano wpływu leku w czasie terapii cukrzycy, nie badano przebiegu leczenia i przebiegu choroby ani powikłań cukrzycy. Był to eksperyment przeprowadzony na zwierzętach, a otrzymane wyniki nie upoważniają do takich uogólnień.

W całej pracy używane są niezbyt precyzyjne sformułowania dotyczące statystyki, chociaż analiza statystyczna jest wykonana prawidłowo. Chodzi o pojęcie „istotność statystyczna”. Trzeba pamiętać, że różnica statystycznie istotna, np. przy  $p < 0,05$  dotyczy porównania średnich wartości między grupami. Jeżeli stwierdzimy, że badany związek w dawce ... zmniejsza stężenie parametru X... w porównaniu do grupy kontrolnej....., to zapis powinien brzmieć: Różnica między średnią wartością stężeń X w grupie ze związkiem w dawce... w porównaniu do średniej wartości stężeń X w grupie kontrolnej jest istotna statystycznie przy  $p < \dots$ . Podsumowując istotna statycznie przy  $p < \dots$  jest różnica między średnimi wartościami badanego parametru w badanych grupach. Oczywiście powyżej napisane zdanie w mowie potocznej często skracamy, ale w pracy naukowej zapis musi dowodzić, że rozumiemy, co napisaliśmy i właściwie stosujemy zasady statystyki. Z drugiej strony język polski jest językiem dynamicznym i szczególnie w nauce często określenia potoczne stają się oficjalne.

Dość często pojawia się nieścisłość polegająca na tym, że doktorant używa określeń: wysoka dawka lub wysokie stężenie lub niska dawka lub niskie stężenie co nie jest właściwe – dawka może być mała lub duża, większa lub mniejsza, ale nie niska lub wysoka, bo nie mierzymy jej w jednostkach długości, np. w cm.

Dapagliflozynę podawano w dawce 1 mg/kg m. c., ale jak należy rozumieć dalszy ciąg tego opisu (...) *w postaci zawiesiny o stężeniu 1 mg/3 ml w 1% kleiku z metylocelulozą?*(...)  
(str. 28)

Niektóre ryciny są zupełnie nieczytelne, np. rycina 1 i 2 lub niektóre fragmenty ryc. 16 choć inne, np. ryc. 5 są czytelne. Prawdopodobnie recenzent otrzymał kiepskiej jakości kserokopię, bo przecież nie ma sensu umieszczania rycin, na których nic nie widać.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została wykonana z użyciem właściwej aparatury i metod badawczych wymagających wprawy i doświadczenia, w tym także nabycia określonych umiejętności manualnych. To uzasadnia udział osób współpracujących.

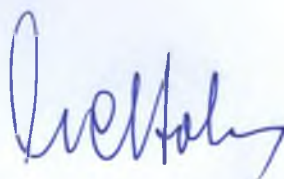
Warunki skutecznego ukończenia przewodu doktorskiego podane są w art. 13 obowiązującej Ustawy. Rozprawa została:

1. przygotowana pod opieką promotora,
2. stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego przedstawionego w celu pracy,
3. treść pracy a szczególnie wstęp i dyskusja, a także wykształcenie doktorantki i fakt, że jest słuchaczem studiów doktoranckich wprost dowodzą, że Ona ma dużą wiedzę ogólną w zakresie dziedziny/dyscypliny nauk farmaceutycznych, a także,
4. umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, o czym świadczy autorstwo, zaplanowanie, wykonanie i opisanie eksperymentu badawczego.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr farmacji Agnieszki Stelmaszyk spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr farm. Agnieszki Stelmaszyk do dalszego etapu przewodu doktorskiego.

Wrocław dnia 04 listopada 2018 r.



Prof. dr hab. n. med. Adam Szelağ