

Warszawa, 24.07.2019r.

Dr hab. n. farm. Hanna Mojska, prof. nadzw. IŻŻ  
Zakład Metabolomiki  
Instytut Żywności i Żywienia  
im. Prof. dra med. Aleksandra Szczygła  
ul. Powsińska 61/63, 02-903 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr farm. Tomasza Lepionki pt. "Modyfikacje profilu kwasów tłuszczowych oraz statusu oksydacyjnego u szczurów w warunkach procesu nowotworowego jako efekt wpływu granatowca właściwego i przepękli ogórkowatej", wykonanej pod kierunkiem Pani dr hab. Agnieszki Białek, w Zakładzie Bromatologii na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

*Podstawą przygotowania recenzji jest pismo Dziekana Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Pana Prof. dr. hab. n. farm. Piotra Wroczyńskiego z dnia 31 maja 2019r.*

#### **Uzasadnienie podjęcia tematu badawczego:**

Nowotwory złośliwe są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie a zachorowalność na nowotwory stale wzrasta. Należy podkreślić, że umieralność z powodu nowotworów złośliwych jest obecnie w Polsce wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej. Ocenia się, że wśród kobiet nowotwory piersi są największym problemem onkologicznym w krajach rozwiniętych. W Polsce w ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań na raka piersi wzrosła ponad dwukrotnie, stanowiąc obecnie 22% zachorowań. Rak piersi jest obecnie przyczyną 13% zgonów z powodu nowotworów wśród kobiet (drugie miejsce po raku płuc). Wśród czynników ryzyka rozwoju raka sutka wymienia się czynniki wrodzone, nie podlegające modyfikacji i czynniki zewnętrzne związane m.in. ze stylem życia, wśród których ważną rolę odgrywa sposób żywienia. Do żywieniowych czynników pronowotworowych w przypadku raka sutka zalicza się spożycie alkoholu i diety bogatotłuszczową, ze szczególnym wskazaniem roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-6. W przypadku innych składników diety takich, jak m.in. izoflawony sojowe o działaniu estrogennym, wyniki badań są niejednoznaczne. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się sprzężonym wielonienasyconym kwasom tłuszczowym i ich prawdopodobnej roli w prewencji chorób nowotworowych. Stosunkowo dobrze poznane i udokumentowane w badaniach na liniach komórkowych jest antyproliferacyjne działanie skoniugowanych dienów kwasu linolowego (CLA) oraz działanie tych związków polegające na hamowaniu powstawania chemicznie indukowanych guzów nowotworowych u zwierząt doświadczalnych. Naturalnym źródłem CLA w diecie jest mleko i produkty mleczne pochodzące od przeżuwaczy. Podkreślić jednak należy, że w badaniach epidemiologicznych i

kohortowych u ludzi nie uzyskano jednoznacznego potwierdzenia przeciwnowotworowego działania CLA. Znacznie mniej jest danych nt. podobnego działania sprzężonych trienów kwasu linolenowego (CLnA) i chociaż wyniki dotychczas opublikowanych badań wydają się być obiecujące, to wymagają potwierdzenia. Powszechna dostępność suplementów diety, w tym takich które zawierają surowce roślinne skłania do postawienia pytania o bezpieczeństwo ich stosowania.

Dlatego podjęcie wyżej wymienionych badań przez Pana mgr farm. Tomasza Lepionkę uważam za celowe i uzasadnione, zarówno z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

#### **Ocena formalna rozprawy doktorskiej:**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje 178 stron tekstu, w tym 29 rysunków i 23 tabele. Praca składa się z 10 ponumerowanych rozdziałów obejmujących również streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis treści, który nietypowo znajduje się na końcu rozprawy. Rozdziały 1, 3 i 4 podzielone są dodatkowo na podrozdziały. Całość rozprawy poprzedzona jest spisem stosowanych w pracy skrótów. Wstęp pracy (rozdział 1), liczący łącznie 33 strony, stanowi przegląd literatury prezentujący wielokierunkowo charakterystykę problemu. Główny cel badań wraz z celami uzupełniającymi i uzasadnieniem badań zajmuje ponad 1 stronę tekstu. Rozdział zatytułowany „Materiał i metody” obejmuje 19 stron a rozdział „Omówienie wyników i dyskusja” - 85 stron, stanowi on najobszerniejszą część pracy. Na zakończenie części badawczej zamieszczono krótkie podsumowanie (3,5 strony) oraz sformułowano 9 wniosków (rozdział 6). Piśmiennictwo obejmuje łącznie 240 pozycji, w tym 89% (214 pozycji) stanowią źródła obcojęzyczne. Ponad 50% stanowią źródła, które ukazały się w ciągu ostatnich 10 lat, w tym dwie prace, w których Doktorant jest pierwszym autorem i współautorem, opublikowane w czasopiśmie z listy *Journal Citation Reports*.

Układ pracy jest typowy dla opracowania o charakterze doświadczalnym, zachowane są właściwe proporcje pomiędzy częścią teoretyczną i doświadczalną. Pracę napisano w sposób prawidłowy, z użyciem odpowiedniej terminologii naukowej. Na podkreślenie zasługuje przejrzystość prezentacji eksperymentu badawczego, zastosowanych metod analitycznych i wyników badań oraz bardzo staranne przygotowanie pracy pod względem edytorskim.

#### **Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej:**

Celem recenzowanej pracy było określenie wpływu dwóch surowców roślinnych (oleju z nasion granatowca i wyciągu wodnego z owoców przepękli ogórkowatej) na ryzyko rozwoju raka sutka w warunkach chemicznie indukowanej kancerogenezy, z wykorzystaniem modelu zwierzęcego (szczury). Kolejne cele badań, to: - sprawdzenie jakości w/w suplementów diety i ich wpływu na stan zdrowia zwierząt; - weryfikacja potencjalnego synergistycznego lub antagonistycznego działania w/w surowców roślinnych oraz ocena ich bezpieczeństwa; - poznanie mechanizmów działania badanych surowców roślinnych poprzez ocenę modyfikacji profilu kwasów tłuszczowych w materiale biologicznym pobranym od zwierząt uczestniczących w eksperymencie badawczym; - weryfikacja użyteczności zastosowania komplementarnych metod chromatograficznych w oznaczaniu złożonych mieszanin lipidów, z uwzględnieniem sprzężonych kwasów tłuszczowych; - ocena wpływu

zastosowanych surowców roślinnych na status oksydacyjny w warunkach procesu nowotworowego.

Cel główny i cele cząstkowe szczegółowo zakreśliły plan i zakres badań.

Pragnę jednak zauważyć, że Autor nie postawił w sposób jednoznaczny hipotez badawczych, co można uznać za pominięcie elementu rozprawy. Należy przy tym zaznaczyć, że w rozdziale 2. „Cel pracy” Doktorant w sposób opisowy wskazuje, które twierdzenia zamierza poddać weryfikacji, co można uznać za pośrednie postawienie hipotez np.: *„Modyfikacje profilu kwasów tłuszczowych poszczególnych tkanek, jako efekt zastosowanej suplementacji diety, poprzez wpływ na płynność błon komórkowych i ich przepuszczalność, tworzenie środowiska licznych reakcji i aktywność szlaków sygnałowych, mogą mieć istotne znaczenie w przeciwdziałaniu lub promocji procesów nowotworowych.”*, *„Podatność frakcji lipidowej poszczególnych komórek i tkanek na procesy utlenienia w warunkach stresu oksydacyjnego, towarzyszącemu m.in. chorobom nowotworowym, może ulegać zmianom.”*.

Dokonując oceny poszczególnych rozdziałów rozprawy należy podkreślić, że we Wstępie (rozdział 1) Autor, na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa, w sposób jasny i przekonujący wyjaśnił istotę, wagę i aktualność podjętego w rozprawie doktorskiej zagadnienia badawczego. W kolejnych podrozdziałach Wstępu Doktorant zaprezentował epidemiologię oraz czynniki ryzyka (wrodzone i zewnętrzne) rozwoju nowotworów piersi, omówił budowę, występowanie, metabolizm i właściwości prozdrowotne sprzężonych trienów kwasu linolenowego (CLnA), ze szczególnym uwzględnieniem działania przeciwnowotworowego, przedstawił szczegółową charakterystykę badanych surowców roślinnych: przepękli ogórkowatej i granatowca właściwego a także zaprezentował informacje dotyczące rynku suplementów diety na świecie i w Polsce oraz potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem suplementów diety.

Uważam, że przedstawione we Wstępie treści potwierdzają rozległą wiedzę Doktoranta na temat prezentowanych zagadnień naukowych. Świadczą również o bardzo dużym nakładzie pracy włożonym w przygotowanie tej części dysertacji. Uzasadniają one w pełni sformułowanie celu badań oraz wybór metod badawczych zastosowanych w trakcie realizacji części doświadczalnej pracy. Drobna moja uwaga dotyczy tytułu podrozdziału 1.5, który nie przedstawia korzyści wynikających ze stosowania suplementów diety (tak brzmi fragment tytułu) a wyłącznie omówienie rozwoju rynku suplementów i potencjalne ryzyko związane z ich powszechną dostępnością.

W dalszej części rozprawy Autor szczegółowo przedstawił opis eksperymentu, materiał badawczy, który stanowiły: dieta hodowlana i wykorzystane do jej wzbogacenia surowce roślinne oraz surowica, tkanka wątrobowa i mikrosomy wątrobowe zwierząt doświadczalnych a także guzy nowotworowe, które rozwinęły się w trakcie eksperymentu oraz zastosowane metody analityczne.

Na podkreślenie zasługuje przedstawienie eksperymentu badawczego (grupy zwierząt, okresy badawcze, stosowana suplementacja) w postaci czytelnego schematu. Podobnie w postaci schematu zostały przedstawione kierunki badań analitycznych w poszczególnych rodzajach materiału badawczego. Zastosowanie takiego rozwiązania (forma graficzna obok opisowej) bardzo ułatwia śledzenie kolejnych etapów badań i analizę uzyskanych wyników. Zwracam uwagę, że w treści schematu (ryc. 7) podano, że analizę

składu kwasów tłuszczowych oraz składu i właściwości antyoksydacyjnych przeprowadzono w „wodnym ekstrakcie z przepękli ogórkowatej” natomiast zgodnie z treścią pkt. 3.4.1 w/w analizy wykonano w „zliofilizowanym ekstrakcie owoców” tej rośliny. Należy to wyjaśnić.

Do realizacji głównego celu badań i celów cząstkowych został zaplanowany przez Doktoranta niezwykle szeroki zakres badań analitycznych, z wykorzystaniem wielu technik badawczych w tym chromatograficznych (gazowa i cieczowa) z różnymi rodzajami detekcji, spektrofotometrycznych, immunoenzymatycznych i fizykochemicznych. Ponadto przeprowadzono ocenę histopatologiczną guzów nowotworowych powstałych u zwierząt doświadczalnych w trakcie eksperymentu. Wszystkie metody zostały szczegółowo opisane zarówno w kontekście zasady poszczególnych metod, jak i parametrów konkretnego badania wraz z opisem zastosowanej aparatury badawczej. Tam, gdzie to właściwe podano stosowane wzorce wewnętrzne, sposób przygotowania krzywych wzorcowych, liczbę równoległych oznaczeń/nastrzyków. Jest to mocna strona recenzowanej dysertacji. Na podkreślenie zasługuje wykorzystanie nowoczesnej aparatury analitycznej gwarantującej możliwości wykrycia związków na bardzo niskich poziomach detekcji, właściwego ich rozdziału i identyfikacji (m.in. biblioteka widm NIST) oraz odpowiedniej precyzji i powtarzalności wyników. W związku z powyższym wysoko oceniam warsztat badawczy i kompetencje analityczne Doktoranta.

Do tej części mam jednak drobne uwagi i wątpliwości, które wymagają wyjaśnienia. W pracy umieszczono co prawda informację, że metoda GC/FID została zwalidowana, ale nie podano parametrów walidacji. W konsekwencji informacja pod tabelą 6 – „0,00 – ilość poniżej granicy oznaczalności (< LOQ)” i „n.d. – nie wykryto” nie precyzuje z jakimi wartościami mamy do czynienia i czy zastosowana metoda pozwala na oznaczenie/wykrycie badanych związków na odpowiednim poziomie detekcji. Szkoda, że w przypadku metody GC/FID, w której ocena ilościowa prowadzona była z wykorzystaniem krzywych wzorcowych nie dołączono przykładowych krzywych kalibracyjnych lub przynajmniej nie podano zakresu krzywych np dla FAME czy PA (pkt. 3.4.4.1 str. 54). Stwierdzenie, że krzywe wzorcowe FAME, CLA i PA przygotowano poprzez analizę wzorców w/w związków „o zróżnicowanych stężeniach” jest w mojej opinii niewystarczające. Nie wyjaśniono powodu, dla którego do oznaczenia profilu kwasów tłuszczowych w surowicy krwi zastosowano metodę GC/FID a nie metodę GC/MS wykorzystywaną do tych samych oznaczeń w pozostałych matrycach (pasza, zliofilizowany ekstrakt przepękli, olej z granatowca, tkanka wątrobowa i frakcja mikrosomalna). Zwracam również uwagę, że w rozdziale Materiał i metody nie podano szczegółowych informacji o sposobie oceny masy ciała zwierząt i masy poszczególnych wyizolowanych organów, w tym m.in. informacji o wykorzystanym do tej oceny wyposażeniu pomiarowym. Tymczasem wyniki tej oceny poddano analizie statystycznej i obszernej dyskusji w rozdziale 4.3.

Analizując przedstawione wyniki przeprowadzonego eksperymentu w odniesieniu do głównego celu badań należy stwierdzić, że nie uzyskano potwierdzenia przeciwnowotworowych właściwości wyciągu wodnego z owoców przepękli ogórkowatej i oleju z granatowca właściwego. We wszystkich grupach zwierząt, u których chemicznie indukowano kancerogenezę pojawiły się guzy nowotworowe niezależnie od rodzaju podawanego (lub nie) w diecie suplementu, chociaż obserwowano istotne różnice m.in. w zapadalności na nowotwory (%), w czasie pojawiania się pierwszego guza czy liczbie guzów na osobnika. Ocena histopatologiczna pobranych od zwierząt doświadczalnych guzów

nowotworowych wykazała również pewne różnice w obrazie morfologicznym i histomorfometrycznym tkanek pomiędzy badanymi grupami. Co zaskakujące najmniejszą zapadalność na nowotwory stwierdzono w grupie zwierząt, która była poddana wyłącznie indukcji chemicznym kancerogenem bez jednoczesnego stosowania badanych suplementów. Należy podkreślić, że w prowadzonych badaniach surowców roślinnych Autor stwierdził umiarkowaną aktywność antyoksydacyjną wodnego roztworu z owoców przepękli ogórkowatej i jednocześnie znikomą w nim zawartość CLnA. Warto byłoby rozważyć przeprowadzenie analogicznych badań z roztworem przepękli o większym stężeniu np. roztworem alkoholowym, bo dane które prezentuje Autor w odniesieniu do wyciągu metanolowego i dane literaturowe w tym zakresie wydają się być obiecujące. Z kolei badając olej z nasion granatowca Autor stwierdził, że jest on bogatym źródłem CLnA, które stanowią 43% wszystkich kwasów tłuszczowych obecnych w tym oleju. Jednocześnie warto zwrócić uwagę na fakt, że badany olej nie spełniał parametrów jakości zdrowotnej określonych dla olejów roślinnych, co świadczy o jego niskiej stabilności oksydacyjnej. Jest to zrozumiałe biorąc pod uwagę wysoką zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Należy podkreślić, że wyniki przeprowadzonych badań nad składem i jakością w/w suplementów mają cenny walor aplikacyjny. Uzyskane przez Doktoranta wyniki pokazują, jak niezwykle ważną kwestią jest monitorowanie składu wprowadzonych do obrotu suplementów diety. Przeprowadzone badania wykazały również, że właściwą techniką do identyfikacji i oznaczenia poziomów poszczególnych izomerów CLnA jest argentometryczna wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją fotodiodową ( $Ag^+$ -HPLC/PDA). Zastosowana, w tym samym eksperymencie badawczym, metoda GC/MS nie zapewniła bowiem dobrego rozdzielania i identyfikacji poszczególnych izomerów geometrycznych i pozycyjnych CLnA. Ze względu jednak na wysokie koszty analiz obydwu metod, wnioskowane przez Doktoranta, komplementarne ich zastosowanie, chociaż w pełni uzasadnione, jest dyskusyjne i odnosi się raczej do prac eksperymentalnych a nie do rutynowych analiz, prowadzonych m.in. w ramach urzędowej kontroli suplementów diety.

Należy podkreślić, że Autor nie ograniczył eksperymentu badawczego jedynie do oceny wpływu surowców roślinnych na indukowany chemicznie proces kancerogenezy. W dalszych pogłębionych doświadczeniach Autor oceniał wpływ, zastosowanych w eksperymencie badawczym, surowców roślinnych na profil kwasów tłuszczowych w surowicy krwi, tkance wątrobowej i mikrosomach wątroby zwierząt doświadczalnych. Obserwowane różnice w poziomach większości kwasów tłuszczowych, w tym szczególnie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), pomiędzy grupami badanych zwierząt pozwoliły Doktorantowi na jednoznaczne potwierdzenie, że poziomy kwasów tłuszczowych podlegają modyfikacji pod wpływem równolegle stosowanej suplementacji i działania czynnika kancerogennego. Warto podkreślić, że w prezentowanych w rozprawie wynikach modyfikacja ta polega przede wszystkim na obniżeniu zawartości PUFA i LC-PUFA, co ciekawe z wyjątkiem DHA, w surowicy, tkance wątrobowej i mikrosomach wątrobowych pochodzących od zwierząt jednocześnie suplementowanych i poddanych chemicznej indukcji kancerogenem w stosunku do odpowiadających im grup wyłącznie suplementowanych. W mojej ocenie szczególnie ważne i interesujące są wyniki wskazujące na szybki metabolizm CLnA do CLA, na co wskazuje obecność tych ostatnich w surowicy krwi wszystkich zwierząt suplementowanych, przy jednoczesnej nieobecności w surowicy CLnA oraz wbudowywanie do lipidów tkankowych w większości w postaci przekształconej do kwasu żwaczowego (*cis*-9, *trans*-11 CLA). Zwraca również uwagę obserwowany duży rozrzut wyników zawartości

poszczególnych kwasów sprzężonych a szczególnie CLnA w obrębie grupy zwierząt. Wydaje się to wskazywać pewną zmienność osobniczą w metabolizmie poszczególnych izomerów CLnA w warunkach eksperymentu. Uzyskane przez Doktoranta wyniki wskazują na prawdopodobną modyfikację profilu kwasów tłuszczowych przez zastosowane suplementy i istnienie różnic w metabolizmie kwasów tłuszczowych w stanie fizjologicznym i chorobowym. Jest to bardzo ważne stwierdzenie praktyczne w kontekście powszechnej dostępności suplementów diety. Równie ważne było wykazanie w eksperymencie badawczym istotnie niższego poziomu CLnA w tkance wątrobowej zwierząt, którym podawano obydwie suplementy, przy równoczesnym wywoływaniu kancerogenezy, w stosunku do pozostałych narażonych grup. Zjawiska takiego nie obserwowano w stanie fizjologicznym. Jest to ważna obserwacja, wnosząca element nowości, dotycząca możliwości antagonistycznego działania obydwu suplementów w stanie chorobowym organizmu. W pewnym stopniu potwierdzeniem tych obserwacji była wykazana przez Doktoranta modyfikacja aktywności enzymów COX-2 i CYP1B1 przez badane suplementy w warunkach procesu nowotworowego, przy czym działanie miało również charakter antagonistyczny. Dodatkowo Autor, poprzez oznaczenie poziomów dialdehydu malonowego, oksysteroli i tokoferoli w tkance wątrobowej wykazał, że wpływ badanych suplementów na procesy peroksydacji lipidów był zróżnicowany i niejednoznaczny.

Przeprowadzone wnikliwie analizy umożliwiły Autorowi uzyskanie wiarygodnych wyników badań, które po zastosowaniu analizy statystycznej, w tym analizy czynnikowej metodą głównych składowych (metoda PCA), stały się podstawą do przeprowadzenia dyskusji oraz umożliwiły sformułowanie trafnych wniosków. Zaprezentowane na licznych wykresach, rysunkach i w tabelach uzyskane wyniki badań, są przedstawione w czytelnej dla odbiorcy formie i pozwalają na swobodne analizowanie prezentowanych danych. Szczególnie wartościowe jest umieszczenie krótkich podsumowań, wraz z dyskusją wyników, na zakończenie prezentacji kolejnych etapów badań (podrozdziałów). Wybór takiego układu prezentacji wyników i dyskusji ułatwia, ze względu na dużą liczbę wyników cząstkowych, śledzenie toku postępowania analitycznego i zapewnia przejrzystość pracy. Na podkreślenie zasługuje fakt, że pomimo tak ogromnej ilości wyników Autor niezwykle biegle radzi sobie z ich interpretacją i dyskusją, co świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta, dużej wiedzy oraz wnikliwej analizie bibliografii związanej z tematyką badawczą.

Praca kończy się krótkim podsumowaniem syntetycznie prezentującym uzyskane wyniki. Należy podkreślić, że w pomimo bardzo szeroko zakrojonych badań Autor uniknął chaosu i powiązał wyniki w logiczną całość. Świadczy to o dobrym przygotowaniu Doktoranta do samodzielnej pracy badawczej. Całość pracy kończy dziewięć trafnie sformułowanych wniosków.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam poniżej drobne uwagi do całości tekstu rozprawy:

- str. 12 przedostatni akapit: „...modyfikację rozwoju zapadnięcia..” (jęz.);
- str. 55 „...zwirowano...” (jęz.);
- w całości tekstu, np. str. 59 i 60 „odważono dokładnie około”, jeśli dokładnie, to nie około;
- str. 68 „maksimum absorpcji” (jęz.);

- str. 88 drugi akapit „...zarówno modyfikacja diety, jak i stan fizjologiczny zwierząt (?) wpływały...”. Zwierzęta były w podobnym stanie fizjologicznym (płeć, wiek). Czy jako różny stan fizjologiczny rozumiana jest ekspozycja na kancerogen lub jej brak?;

- str. 138 „...informacji niesionych przez kolejne...”.

W podsumowaniu pragnę podkreślić, że przedstawione powyżej oraz wcześniej zawarte w tekście recenzji uwagi mają w większości charakter redakcyjny i nie umniejszają wartości merytorycznej dysertacji.

#### **Wniosek o wyróżnienie:**

Po zapoznaniu się z treścią rozprawy doktorskiej Pana mgr farm. Tomasza Lepionki pt: ”Modyfikacje profilu kwasów tłuszczowych oraz statusu oksydacyjnego u szczurów w warunkach procesu nowotworowego jako efekt wpływu granatowca właściwego i przepękli ogórkowatej” wnioskuję do Rady Wydziału o wyróżnienie recenzowanej pracy.

Wniosek o wyróżnienie motywuję wagą podjętego tematu, czyli badaniami nad wpływem oleju z nasion granatowca i wyciągu wodnego z owoców przepękli ogórkowatej, które są źródłem CLnA, na ryzyko rozwoju raka sutka u zwierząt doświadczalnych, w warunkach chemicznie indukowanej kancerogenezy a w szczególności badaniami nad modyfikacją profilu kwasów tłuszczowych i statusu oksydacyjnego u zwierząt doświadczalnych w warunkach eksperymentu badawczego. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorant w nowatorski sposób zaplanował i konsekwentnie przeprowadził bardzo szeroki zakres badań z wykorzystaniem wielu metod analitycznych, dzięki czemu wnioski sformułowane na podstawie uzyskanych wyników są dobrze udokumentowane. Za wyróżnieniem, w mojej opinii, przemawia również fakt, że praca ma zarówno walor poznawczy, jak i aplikacyjny.

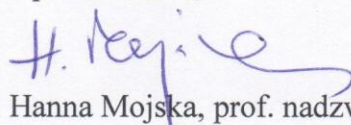
#### **Wniosek końcowy:**

Po zapoznaniu się z treścią rozprawy doktorskiej Pana mgr farm. Tomasza Lepionki pt: ” Modyfikacje profilu kwasów tłuszczowych oraz statusu oksydacyjnego u szczurów w warunkach procesu nowotworowego jako efekt wpływu granatowca właściwego i przepękli ogórkowatej” uważam, że praca ta stanowi oryginalne i wartościowe opracowanie naukowe a przedstawione w recenzji uwagi i sugestie nie umniejszają wartości naukowej przedstawionej dysertacji.

Powyższa rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w art. 13 ust. 1. Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017r. poz.1789).

W związku z powyższym, proszę Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie Pana mgr farm. Tomasza Lepionki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,



Dr hab. n. farm. Hanna Mojska, prof. nadzw. IŻŻ