

Warszawa, 2018-07-19

Dr hab. n. med. Jacek Nowak

Specjalista w dziedzinach:

Laboratoryjna hematologia medyczna,

Analityka kliniczna, diagnostyka laboratoryjna

Europejska specjalizacja w zakresie immunogenetyki

i immunologii transplantacyjnej (ESHI),

Profesor Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Kierownik Zakładu Immunogenetyki

Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

**Ocena manuskryptu Rozprawy Doktorskiej magister Małgorzaty Dorman
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych**

Dziękując Radzie Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego za przedstawienie mi do recenzji rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty Dorman pt. „Wpływ czasu przechowywania koncentratu krwinek czerwonych na uwalnianie mikrocząsteczek oraz morfologię krwinek czerwonych” stwierdzam, co następuje:

Rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Dorman została przygotowana pod opieką promotora, Dr hab. n. med. Jolanty Korsak, prof. WIM.

Przedstawiona praca jest oryginalnym dorobkiem doktorantki.

Przedstawiony do recenzji manuskrypt zawiera 82 strony maszynopisu. Treść podzielono na 10 precyzyjnie rozplanowanych rozdziałów obejmujących zarówno rozdziały wymagane standardowo jak i podrozdziały przedstawiające klarowną klasyfikację treści oraz ułatwiające lekturę. Praca obejmuje 22 ryciny, 9 tabel oraz 121 pozycji aktualnego piśmiennictwa. Treść manuskryptu poprzedzono wykazem skrótów, których zastosowanie poprawia zwężłość pracy.

Streszczenie w języku polskim i angielskim obejmuje kilkanaście akapitów zawierających krótki zarys problemów związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem przetoczeń

koncentratów krwinek czerwonych, a mających swoje uwarunkowania w zmianach spowodowanych ich przechowywaniem. Streszczenie obejmuje również skierowanie uwagi na zmianę morfologii krwinek czerwonych w trakcie ich przechowywania oraz uwalnianie mikropęcherzyków pochodzenia czerwonokrwinkowego, mogących oddziaływać prokoagulacyjnie, prozapalnie i immunopatogenicznie. Przedstawiono cele badań, które winny określić wpływ metody przygotowania KKCz oraz czasu konserwacji na morfologię krwinek, uwalnianie mikrocząstek czerwonokrwinkowych i stężenie szeregu cytokin. Określono model badawczy, którym było badanie 150 jednostek KKCz zawieszonych w roztworze wzbogacającym SAGM, w różnym stopniu i różnymi metodami poddanych eliminacji leukocytów bądź usuwaniu kożuszka leukocytarno-płytkowego. W różnych punktach czasowych badano zawartość mikrocząstek czerwonokrwinkowych, morfologię krwi i poziom prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin. W streszczeniu zwięźle przedstawiono najważniejsze wyniki przeprowadzonych badań i sformułowano kluczowe wnioski.

Uwaga dotycząca tytułu pracy. Tytuł pracy stanowi zwięźłą i adekwatną informację o zakresie prowadzonych badań własnych. W tytule użyto określenia „mikrocząsteczki”, odnoszącego się do mikropęcherzyków, czyli błonowych fragmentów krwinek czerwonych uwalnianych w trakcie „starzenia się” krwinek podczas ich przechowywania *in vitro*. Analiza własności mikropęcherzyków sugeruje, że bardziej precyzyjną nazwą tych tworów jest określenie mikrocząstki (a nie mikrocząsteczki). Wynika to z odmiennej definicji słów cząsteczka i cząstka. Otóż, określenie „cząsteczka” ma ścisłą definicję chemiczną w zakresie liczby atomów poszczególnych pierwiastków i dającą się precyzyjnie określić masę cząsteczkową (mol, gramocząsteczka). Natomiast określenie „cząstka” jest bardziej natury fizykochemicznej i może określać fragmenty, odłamki (komórek lub innych materiałów) nie będące zdefiniowanymi cząsteczkami, lecz mieszczące się w określonym zakresie wielkości. W pracy zajmowano się fragmentami komórek o rozmiarach znacznie mniejszych niż komórki (poniżej 1 μm), zatem bardziej adekwatnym określeniem jest „mikrocząstka”.

Wstęp zawiera najistotniejsze informacje dotyczące fizjologii krwinki czerwonej i jej unikatowości w stosunku do komórek jądrzastych, zmian biochemicznych i morfologicznych w konserwowanych krwinkach czerwonych. Podano również informacje dotyczące powikłań i reakcji niepożądanych występujących po przetoczeniu KKCz wraz z ich klasyfikacją i spodziewaną na podstawie piśmiennictwa częstością. Bardziej szczegółowo omówiono reakcje

poprzetoczeniowe mogące mieć związek z obecnością komórek, fragmentów komórkowych i mikrocząstek pochodzenia erytrocytarnego, leukocytnego i płytkowego, tj. niehemolityczną poprzetoczeniową reakcją gorączkową, TRALI, immunomodulację i mikrochimeryzm. Opisano asymetryczny rozkład cząsteczek różnych fosfolipidów, enzymów białkowych i białek strukturalnych w błonie erytrocyta i modele tworzenia się mikrocząstek erytrocytarnych. Szczegółowo omówiono aktualny stan wiedzy i bieżące piśmiennictwo na temat mechanizmu powstawania i składu biochemicznego mikrocząstek pochodzenia czerwokrwinkowego oraz ich znaczenia w patogenezie chorób. Obecność mikrocząstek erytrocytarnych w przetaczanych koncentratkach wiązana jest przez różnych autorów z zaburzeniami odporności humoralnej polegających na jej aktywacji, w tym opsonizacji przeciwciałami i aktywacji dopełniacza u biorców. W kontraście omówiono również ryzyko występowania zaburzeń odporności komórkowej wiążących się z immunosupresją. Obecność mikrocząstek może prowadzić także do zaburzeń krzepnięcia, w tym do zakrzepicy żył głębokich, co uzasadnia podjęcie przez doktorantkę tematu mikrocząstek erytrocytarnych. Istotne znaczenie tego tematu polega również na zaobserwowaniu przez różnych autorów związku pomiędzy przedłużonym czasem przechowywania KKCz, w którym może dojść do uwolnienia znacznej liczby mikrocząstek a częstszym występowaniem powikłań poprzetoczeniowym i gorszym przeżyciem poprzetoczeniowym biorców. Przeprowadzona krytyczna analiza piśmiennictwa w przytoczonym powyżej zakresie oraz wskazanie istnienia szeregu nierozstrzygniętych lub nie zbadanych aspektów pozwoliło na mocne uzasadnienie podjęcia dalszych badań w zakresie określonym w tytule rozprawy doktorskiej.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jasno i klarownie. Celem pracy było porównanie różnych metod otrzymywania KKCz i ocena wpływu czasu przechowywania w zakresie stopnia uwalniania mikrocząstek erytrocytarnych. Celem była również ocena zmian morfologicznych krwinek czerwonych i potencjału prozapalnego przechowywanych KKCz.

Rozdział Materiał i Metody zawiera wyczerpujące informacje niezbędne do oceny wiarygodności otrzymanych wyników badań oraz do ewentualnej replikacji badań nad odrębnym zestawem preparatów krwiopochodnych. Badanie wykonano w 150 jednostkach KKCz, które po usunięciu osocza resuspendowano płynem wzbogacającym SAGM. Preparaty podzielono na 3 grupy, z których jedna grupa zawierała pobrane leukocyty i płytki, z drugiej usunięto kożuszki leukocytno-płytkowe, a preparaty trzeciej grupy zostały poddane filtracji celem jak

najdokładniejszego usunięcia leukocytów. Preparaty przechowywano przez 42 dni w jałowych pojemnikach z PCV z plastyfikatorem w temp. od +2 do +6°C. W 2, 20 i 36 dniu przechowywania z pojemników pobierano próbki materiału i wykonywano badania określające morfologię krwinek czerwonych w koncentratkach wraz z płynem wzbogacającym SAGM. Stężenie poszczególnych cytokin oraz zawartość mikrocząstek pochodzenia erytrocytarnego badano w nadsączu. Pierwotna liczba koncentratów (po 50 w poszczególnych grupach różniących się metodą przygotowania koncentratów czerwonekrwinkowych i czasem przechowywania) była zdecydowanie wystarczająca dla przeprowadzenia wiarygodnych badań i porównań statystycznych w grupach.

Na podkreślenie zasługuje zastosowanie wysoce swoistej, dwubarwnej metody cytometrii przepływowej pozwalającej na wybiórcze odróżnienie mikrocząstek pochodzenia czerwonekrwinkowego od mikrocząstek uwalnianych z innych komórek krwi. Cytometryczne zliczanie dużej liczby cząstek charakteryzuje się nadzwyczaj wysoką dokładnością i precyzją pod warunkiem zastosowania odpowiednich kontroli (np., ślepej czy izotypowej). Jednocześnie zastosowano technologię *Luminex multianalyte profiling* do oznaczania stężenia cytokin oraz automatyczny analizator hematologiczny oparty na metodzie fotometrycznej i fluorescencyjnej cytometrii przepływowej do badań morfologicznych. Zapewniło to wysoką wiarygodność otrzymanych wyników i przeprowadzonych porównań. Zastosowana metodyka świadczy o zaawansowaniu technicznym doktorantki.

Otrzymane wyniki przedstawiono w postaci zestawień tabelarycznych oraz wykresów i poddano wiarygodnej analizie statystycznej. Ocena liczby mikrocząstek pochodzenia czerwonekrwinkowego w nadsączu KKCz-SAGM bez usuwania leukocytów wykazała niską ich zawartość w 2 dniu przechowywania. W pierwszym i drugim okresie przechowywania, tj. po 20 i 36 dniach odnotowano podobny, kilkunastokrotnie wyższy poziom mikrocząstek, a różnica w stosunku do wartości wyjściowej była wysoce istotna statystycznie. Uwalnianie mikrocząstek nie było tak intensywne jeśli KKCz-SAGM poddawano usunięciu kożuszka leukocytno płytkowego. Liczba mikrocząstek była już nie kilkunastokrotnie, lecz około 3 krotnie wyższa po 20 dniach i blisko sześciokrotnie wyższa po 36 dniach. W nadsączu koncentratów poddanych leukodeplecji metodą filtracji liczba mikrocząstek po 20 i 36 dniach przechowywania była nieznacznie różna od wyjściowej w 2 dniu przechowywania. Wyniki te mogą sugerować, że obecność leukocytów w KKCz-SAGM sprzyja uwalnianiu mikrocząstek erytrocytarnych, zaś

stopień eliminacji leukocytów może mieć ilościowy związek ze zmniejszeniem liczby uwalnianych mikrocząstek.

W badaniach początkowej fazy przechowywania stwierdzono rozbieżne poziomy mikrocząstek erytrocytarnych w 2 dniu pomiędzy preparatami KKCz-SAGM w zależności od sposobu postępowania z leukocytami. Najniższy początkowy poziom mikrocząstek stwierdzono w nadsączu preparatu bez manipulacji, a najwyższy poziom stwierdzono w preparacie pozbawionym kożuszka leukocytarno-płytkowego, z którego leukocyty usuwano drogą wirowania i wyciskania specjalną prasą preparatywną. Zatem, zwiększoną emisję mikrocząstek przez erytrocyty w początkowym okresie przechowywania może powodować sam proces eliminacji kożuszka leukocytarno-płytkowego. W koncentraty poddanych filtracji zawartość mikrocząstek erytrocytarnych w 2 dniu przechowywania była znamienne podwyższona w stosunku do preparatów bez leukodeplecji, ale istotnie niższa niż w nadsączu KKCz-SAGM pozbawionych kożuszka. Sugeruje to hierarchiczny wpływ zabiegów preparatyki krwi na uwalnianie mikrocząstek erytrocytarnych.

Równolegle z badaniem nadsączów oceniono morfologię pełnych koncentratów w zakresie liczby krwinek czerwonych, białych i płytkowych, hematokrytu oraz wskaźników czerwonekrwinkowych. Wykazano między innymi, że procedura eliminacji kożuszka leukocytarno-płytkowego powoduje usunięcie z KKCz około 60-70% leukocytów i 98-99% płytek krwi. Procedura filtracji jest jeszcze bardziej skuteczna pozwalając na eliminację ponad 99,9% leukocytów i 99,8% płytek krwi. Miało to prawdopodobnie wpływ na profile czasowe zmiany stężenia mikrocząstek erytrocytarnych w różnych preparatach KKCz, lecz wartość liczbowa korelacji liczby WBC i PLT ze stężeniem mikrocząstek nie została w manuskrypcie określona. W preparatach określono bezpośrednio liczbę RBC w mikrolitrze, a także MCV (na zasadzie rozpraszania światła przez pojedyncze komórki). Natomiast hematokryt przechowywanych koncentratów był wyliczany zgodnie z zastosowaną procedurą na podstawie RBC i MCV. Do wzrostu wyliczanych wartości hematokrytu mogło przyczynić się pęcznienie krwinek czerwonych (wzrost MCV) w czasie przechowywania KKCz, które było związane z przesunięciem wody z nadsączu do krwinek. Hematokryt wzrastał również w miarę pobierania kolejnych próbek nadsączu do badań. Zjawisko wzrostu MCV nie występowało jednak w koncentraty ubogoleukocytarnych, co jak wcześniej wspomniano wykazywało koincydencję czasową z mniejszym stężeniem mikrocząstek erytrocytarnych. Tak więc, bardzo ciekawym

spostrzeżeniem doktorantki była wieloprzyczynowość obserwowanych zmian stężeń mikrocząstek pochodzących z erytrocytów oraz koincydencja czasowa niektórych zmian morfologicznych z mikrocząstkami.

Badania stężenia cytokin wykazały obecność tylko trzech cytokin z badanego zakresu (IL-1 β , IL-12p40 i IL-4) w nadsączu niektórych KKCz-SAGM. Wszystkie trzy cytokiny były to cytokiny prozapalne wzmagające reakcje immunologiczne i mogące być przyczyną powikłań poprzetoczeniowych. Natomiast IL-2, IL-6, IL-10, IL-13 i TNF nie były wykrywalne w KKCz-SAGM.

IL-1 β pojawiała się w 20 dniu, a jej stężenie rosło i osiągało dolne wartości zakresu referencyjnego w KKCz z leukocytami. W KKCz pozbawionych kożuszka leukocytarno płytkowego wartości IL-1 β narastały szybciej, a w KKCz poddanych filtracji IL-1 β pojawiła się dopiero w dniu 36. Stężenie IL-12p40 wzrastało w miarę przechowywania KKCz zawierających leukocyty, tj. z i bez kożuszka leukocytarno-płytkowego. IL-4 była wykrywalna tylko w nadsączu KKCz zawierających leukocyty i płytki krwi, a jej wartości zmniejszały się w miarę przechowywania i nie osiągnęły wartości referencyjnych.

Wydaje się, że cytokiny wykryte w nadsączach niektórych KKCz były raczej związane z obecnością leukocytów, przez które są wytwarzane, a ich obecność raczej nie miała związku z mikrocząstkami pochodzenia erytrocytarnego. Tym niemniej, wykryte cytokiny mogły być przyczyną immunologicznych powikłań poprzetoczeniowych.

Omówienie wyników zostało w dysertacji przeprowadzone bardzo ostrożnie, rzekłbym ascetycznie, ograniczając się do dokładnego przedstawienia stwierdzonych, istotnych statystycznie różnic lub ich braku pomiędzy grupą badaną a grupami odniesienia. Świadczy to o należyтым sceptycyzmie naukowym doktorantki oraz o umiejętnym zapobieganiu wyciągnięciu pochopnych wniosków.

W dyskusji krytycznie odniesiono się do otrzymanych wyników i przedstawiono adekwatną argumentację wykorzystującą aktualne piśmiennictwo w zakresie badań nad mikrocząstkami, zmianami morfologicznymi i cytokinowymi w przechowywanych koncentratkach czerwonych krwinek.

Na podstawie przeprowadzonych badań i otrzymanych wyników doktorantka przedstawiła ostrożne wnioski, w pełni adekwatne do współczesnych możliwości i ograniczeń metodologii naukowej, które sformułowała następująco:

1. Zubożenie koncentratów krwinek czerwonych zmniejsza uwalnianie mikrocząstek z krwinek czerwonych, a tym samym może zmniejszyć występowanie niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych. Stężenie mikrocząstek pochodzenia czerwonokrwinkowego zależy od metody i rodzaju otrzymywanego koncentratu.
2. Długi czas przechowywania koncentratu krwinek czerwonych wpływa na zwiększenie uwalniania mikrocząstek z błony komórkowej krwinek czerwonych. Ustalenie profilów przechowywania może pomóc wprowadzić spersonalizowane leczenie koncentratem krwinek czerwonych.
3. Czas przechowywania wpływa na zmianę kształtu krwinek czerwonych, co może utrudniać przepływ przez drobne naczynia krwionośne.
4. Przechowywanie koncentratu krwinek czerwonych może powodować wzrost aktywności prozapalnej przetaczanych koncentratów krwinek czerwonych.

Mocne strony dysertacji.

- Praca jest oryginalnym rozwinięciem dotychczasowych badań nad wartością leczniczą i bezpieczeństwem przetaczania konserwowanych koncentratów krwinek czerwonych (KKCz).
- Podjęcie badań w nieeksplorowanym dotychczas zakresie zmienności mikropęcherzykowania konserwowanych krwinek czerwonych w zależności od sposobu eliminacji leukocytów i płytek krwi przed okresem przechowywania KKCz.
- Wykazanie zależności liczby mikrocząstek erytrocytarnych od zawartości leukocytów w KKCz przechowywanych w tych samych płynach konserwującym i wzbogacającym.
- Wykazanie hierarchicznego wpływu zabiegów preparatyki krwi w zakresie sposobu eliminacji leukocytów na uwalnianie mikrocząstek erytrocytarnych.
- Wykazanie różnych profilów czasowych narastania stężenia mikrocząstek w zależności rodzaju koncentratu krwinek czerwonych.
- Zastosowanie nowoczesnych metod cytometrii przepływowej o najwyższej swoistości dla mikrocząstek pochodzenia erytrocytarnego i precyzyjne odróżnienie ich od mikrocząstek pochodzących z innych komórek. Cytometria przepływowa pozwoliła również na otrzymanie bardzo dokładnych wyników badań ilościowych.

Słabsze strony opracowania. Podczas omawiania metody i wyników badań cytometrycznych doktorantka użyła sformułowania „znakowanie glikoforyną A”, podczas gdy

glikoforyna A jest swoistym składnikiem błony erytrocytów i mikrocząstek pochodzenia erytrocytarnego. Czynnikiem znakującym były w modelu badawczym przeciwciała przeciwko glikoforynie A, co zostało prawidłowo wyszczególnione w metodyce. Zatem należy się wystrzegać żargonowego określenia „znakowanie glikoforyną”.

W opracowaniu brak wzmianki nt. istnienia bądź braku korelacji pomiędzy liczbą mikrocząstek pochodzenia erytrocytarnego i wyznacznikami morfologii krwinek czerwonych i/lub stężeniem badanych cytokin. Niezależnie od wykrycia bądź braku korelacji, informacja taka byłaby cenna w kontekście badania zmian morfologii krwinek czerwonych prowadzących do zmian reologicznych (sekwestracja w śledzionie, przeżywalność krwinek czerwonych) oraz zmiany potencjału cytokinowego mikrocząstek zależnie od ich liczby.

Doktorantka nie podała hipotez dotyczących istotnego spadku liczby mikrocząstek w nadsączach KKCz-SAGM pozbawionych kożuszka leukocyarno-platekowego w 20 dni w stosunku do 2 dnia przechowywania. Czy był to artefakt związany z preparatyką KKCz lub sposobem pobierania próbek z koncentratów do badań, czy też zmiana ulegała objętość nadsączu w stosunku do objętości masy krwinkowej, co wymagałoby normalizacji wyliczeń? A może mikropęcherzyki rzeczywiście zanikały (np. aglomerowały) po 20 dniach przechowywania KKCz-SAGM bez kożuszka leukocyarno-platekowego?

W tabelach wyników, bądź w opisie tabel nie podano liczby badań, na podstawie których wyliczono średnie do porównań i czy zastosowano metody eliminacji pomiarów drastycznie odbiegających od średniej. Podanie liczby „N” umożliwiłoby porównawcze odtworzenie badań dla innych modeli konserwacji i preparatyki KKCz, a także byłoby elementem oceny wiarygodności wyników.

Drobne uwagi redakcyjne i dotyczące błędów literowych:

- sugeruję zamianę określenia „mikrocząsteczki” na „mikrocząstki” w tytule i całym tekście.
- str 5, jest „IAP integryna wiążąca białko”, powinno być „IAP białko związane z integryną;
- str 6, jest „Kwas 2,3 dwufosfoglicerynianowy”, powinno być „Kwas 2,3-difosfoglicerynowy”;
- str 12, jest „przeniesienie biologicznych czynników”, powinno być „przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych”
- Tabela 1., Rzędy wielkości w liczbach obejmujących tysiące i miliony oddzielone są kropkami, a w innych tabelach i w tekście między innymi przecinkami. Utrudnia to rozumienie liczb i budzi

wątpliwość czy nie są to części dziesiętne. Należy ujednoczyć oddzielanie tysięcy, np. w postaci spacji.

- str 20, jest „zaadoptowany”, powinno być „zaadaptowany”;
- str 21 góra, jest „eliminacją utlenowanych białek”, powinno być „eliminacją utlenionych białek”. Utlenowanie dotyczy hemoglobiny i akceptorów tkankowych, jak mioglobina, a utlenienie czyli oksydacja jest etapem eliminacji niektórych białek.
- str 21 dół, jest „mikrocząsteczki obecne w przetaczanych krwinkach czerwonych”, powinno być : mikrocząstki obecne w przetaczanych koncentratkach krwinek czerwonych”;
- str 25 Materiał i metody, oprócz płynu wzbogacającego należy również podać, na jaki płyn konserwujący pobierano krew od dawców.
- str 26, podano liczbę obrotów, lecz nie wiadomo jak była wartość siły wirowania (x g);
- str 28, nie przedstawiono wzoru zastosowanego wg Grisendi i wsp. do wyliczania stężenia mikrocząstek w badanych nadsączach;
- str 32, jest „istotności statystycznej pomiędzy”, powinno być „istotności statystycznej różnic pomiędzy”;
- str 32, jest „odchylenie statystyczne”, powinno być „odchylenie standardowe”;
- str 47, jest „istotne statystycznie cytokiny”, powinno być „wyniki badań cytokin, których stężenia ulegały statystycznie istotnym zmianom”;
- str 57, jest „wykazano wzrost liczby krwinek czerwonych...”, w rzeczywistości liczba krwinek czerwonych spadała w ciągu 20 dni, a następnie utrzymywała się w postaci plateau;
- str 59, jest „krwinki czerwone są multifunkcjonalne i mogą być źródłem badań wielu substancji niż wcześniej sądzono.”, należy poprawić styl tego zdania i trzech następnych zdań.

Powyższe uwagi dotyczące opisu wyników, a także nieścisłości stylistyczne i literowe nie umniejszają wartości naukowej pracy, a ich uwzględnienie mogłoby posłużyć poprawie naukowej ścisłości sformułowań i lepszej informatywności.

Podsumowując, przedstawiona dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w zakresie preparatyki krwi, konserwacji jej składników i ogólnie – medycyny transfuzyjnej. Praca dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia przez doktorantkę pracy naukowej zaawansowanymi technikami oraz zdolności koordynacji pracy zespołu badawczego (pobieranie, preparatyka, badania).

Monografia spełnia kryteria stawiane rozprawie, które są wymagane przy ubieganiu się o stopień doktora, w myśl art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669).

W oparciu o przedstawioną opinię, wyrażam przekonanie, że przedstawiona przez Panią mgr Małgorzatę Dorman rozprawa doktorska spełnia wymagania ustawowe i może stać się podstawą nadania Jej stopnia naukowego doktora, o co wnoszę.

W związku z wysoką wartością merytoryczną rozprawy wnoszę również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani Mgr Małgorzaty Dorman.

Recenzent



Dr hab. n. med. Jacek Nowak, prof. IHiT