

Siedlce, 23 lutego 2018 r.

Dr hab. Janina Kopyra
Instytut Chemii
Wydział Nauk Ścisłych
Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny
w Siedlcach

RECENZJA
rozprawy doktorskiej mgr. Konrada Skotnickiego
**pt. „*Reakcje rodnikowe chinoksalin-2-onów w aspekcie ich zastosowań*
farmakologicznych”**

Przedstawiona mi do zaopiniowania rozprawa doktorska mgr. Konrada Skotnickiego dotyczy ważnych i bardzo aktualnych zagadnień związanych z problematyką z obszaru chemii radiacyjnej i chemii rodników. Doktorant w swojej pracy zajął się badaniami reakcji rodnikowych w wybranej grupie heterocyklicznych związków organicznych, których budowa oparta jest na chinoksalinie w aspekcie ich zastosowań farmakologicznych. Jest to grupa związków, która znalazła do tej pory szerokie zastosowanie w przemyśle. Związki te wykazują również niezwykle szeroki potencjał medyczny. Szkielet chinoksaliny wykorzystywany jest w syntezie nowych związków chemicznych wykazujących aktywność biologiczną. W zależności od rodzaju podstawników pochodne chinoksaliny wykazują między innymi aktywność przeciwnowotworową, antywirusową, przeciwzapalną, przeciwcukrzycową, antydepresyjną, wpływają na układ nerwowy oraz układ krążenia. Zatem można stwierdzić, że aktywność biologiczna pochodnych chinoksaliny jest faktem, co znalazło swoje odzwierciedlenie w opracowaniu i wdrożeniu leków dostępnych obecnie na rynku. Istotnym problemem, który wciąż pozostaje do rozwiązania jest poznanie produktów oraz mechanizmów reakcji, w których biorą udział rodniki generowane z pochodnych chinoksaliny oraz reakcji tych pochodnych z rodnikami generowanymi w środowisku biologicznym między innymi z aminokwasów. W pracy doktorant zdecydował się na wybór chinoksalin-2-onów, pochodnych chinoksaliny, które w pozycji C2 pierścienia pirazynowego zawierają grupę karbonylową. Rozprawa doktorska mgr. Konrad Skotnickiego wpisuje się zatem w ważny nurt badań mających na celu zbadanie reakcji rodnikowych inicjowanych radiacyjnie, scharakteryzowanie ich produktów zarówno pod względem jakościowym jak i ilościowym oraz opis kinetyczny i mechanistyczny reakcji, w których biorą udział. Uważam, że praca

wnosi nowe istotne informacje do istniejącego stanu wiedzy, szczególnie zważywszy na fakt, że jednym z licznych obiektów badań była karoweryna, lek dostępny na rynku pod nazwą handlową Spasmium.

Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich. Praca podzielona została na następujące rozdziały: „Część literaturowa” – 30 str., „Cel i zakres pracy” – 4 str., „Metodyka badań” – 16 str., „Wyniki badań” – 68 str. oraz „Dyskusja” – 15 str.. Całość poprzedza „Wprowadzenie” i bardzo pomocny wykaz skrótów, a kończą „Wnioski”, „Literatura” oraz streszczenie pracy w języku angielskim i polskim. Sumarycznie praca przedstawiona jest na 148 stronach, zawiera 78 rysunków, 21 schematów, 7 tabel oraz 211 pozycji literaturowych. Należy podkreślić, że cytowane prace w znakomitej większości są pracami wydanymi w ostatnich kilku latach, co świadczy o bardzo dobrym rozeznaniu doktoranta w bieżącej literaturze przedmiotu.

Rozprawę doktorską rozpoczyna „Wprowadzenie”, w którym mgr Konrad Skotnicki określa obiekty swoich badań – są to heterocykliczne związki organiczne, pochodne chinoksaliny. Pochodne te mają niezwykle szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach życia począwszy od przemysłu aż do zastosowań medycznych. Autor omawiając szeroki potencjał medyczny pochodnych chinoksaliny, jednocześnie w klarowny sposób przedstawia przesłanki jakimi kierował się w określeniu zakresu i celu pracy.

Kolejny rozdział „Część literaturowa” rozpoczyna się charakterystyką związków biologicznie czynnych zawierających pierścień chinoksaliny. Następnie opisana jest aktywność biologiczna pochodnych chinoksaliny. W szczegółowy sposób przedstawiono aktywność przeciwcukrzycową, przeciwwirusową oraz wpływ wspomnianych pochodnych na receptory mózgowe. Omówiono również przemiany metaboliczne pochodnych chinoksaliny, w szczególności w reakcjach, w których pojawiają się wolne rodniki. Pokazano, że przemiany wybranych pochodnych chinoksaliny prowadzą do utworzenia chinoksalin-2-onu będącego głównym związkiem badanym w ramach recenzowanej pracy. Kolejny podrozdział szczegółowo omawia budowę chinoksalin-2-onu, jego właściwości fizykochemiczne oraz potencjalne zastosowanie farmakologiczne jego pochodnych poparte wynikami badań SAR. W dalszej części w skrótowy sposób omówione zostały wyniki badań z obszaru fotochemii. W szczególności omówiono wyniki uzyskane przez grupę prof. Julio De la Fuente z Uniwersytetu w Santiago techniką fotolizy błyskowej, będącą techniką komplementarną do radiolizy impulsowej, dotyczące reakcji amin, aminokwasów i chinoksalinonów. Kolejne dwa podrozdziały podsumowują wykorzystanie chinoksalin-2-onów w charakterze rdzeni w poszukiwaniu/produkcji efektywnych leków. Jak zostało pokazane wprowadzenie podstawnika styrylowego w pozycji C3 pierścienia pirazyny umożliwiło otrzymanie związków o potencjalnym działaniu przeciwdrgawkowym oraz zwiększonej aktywności przeciwnowotworowej. Pokazano, że wybrane pochodne m.in. karoweryna wykazują

zdolność zmiatania wolnych rodników. A zatem potencjalnie mogą być wykorzystywane do leczenia schorzeń związanych z nadmiernym stresem oksydacyjnym. W tym miejscu Autor wskazuje na potrzebę dalszych badań reakcji rodnikowych jakim może ulegać karoweryna oraz konieczność zbadania reaktywności rodników karoweryny ze związkami ważnymi biologicznie np. aminokwasami. Przy tej okazji szczegółowo omawia proces radiolizy wody, acetonitrylu i 2-propanolu (ośrodków, w których prowadzone były badania prezentowane w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej) oraz właściwości produktów powstających w procesie radiolizy. W tym miejscu mam kilka uwag merytorycznych dotyczących sformułowań:

(1) str. 26 „Kationorodnik w reakcji z cząsteczką wody w stanie podstawowym generuje rodniki $\cdot\text{OH}$ i $\text{H}\cdot$, a wybity elektron ulega termalizacji, a następnie hydratacji..” - podane produkty reakcji kationorodnika z cząsteczką wody są niewłaściwe, reakcja ta prowadzi bowiem do utworzenia $\cdot\text{OH}$ i H_3O^+ ,

(2) str. 28 „W przypadku nasycenia tlenem e^-_{solv} oraz $\text{CH}_3\text{CN}^{\cdot-}$ zostaną usunięte z układu (Reakcja 11), pozostawiając $\text{CH}_3\text{CN}^{\cdot+}$..”- reakcja 11 przedstawia wyłącznie zmiatanie solwatowanych elektronów przez tlen cząsteczkowy z utworzeniem anionorodnika tlenu ($\text{O}_2^{\cdot-}$), zanik $\text{CH}_3\text{CN}^{\cdot-}$ będzie natomiast następował na drodze przeniesienia elektronu na cząsteczkę O_2 ,

(3) str. 42 „...wartości pK_a równowagi $3\text{MeQ}^{\cdot-} \leftrightarrow 3\text{MeQ}^-$ wynoszą odpowiednio 9,88 i 0,48..” - proszę o komentarz dlaczego doktorant mówi w tym przypadku o dwóch wartościach pK_a .

Kolejny podrozdział dotyczy charakterystyki rodników powstających w trakcie radiolizy wodnych roztworów wybranych aminokwasów tj. tryptofan, tyrozyna i metionina. Są to aminokwasy, dla których w ramach recenzowanej pracy badane były reakcje rodnikowe z pochodnymi chinosalin-2-onu. Rozdział kończą dwa podrozdziały poświęcone odpowiednio efektowi podstawnikowemu oraz jego wpływowi na aktywność biologiczną. Autor opisuje wpływ zmiany podstawników na szybkość reakcji z udziałem związków aromatycznych podstawionych zarówno podstawnikami elektrono-donorowymi jak i elektrono-akceptorowymi. Omawia ograniczenia parametru Hammetta σ i odchylenia od liniowości przewidzianej równaniem Hammetta. Wielkość o którą niektóre podstawniki 'odbiegają' od liniowości może stanowić podstawę nowej skali opartej o wartości „ σ^- ” lub „ σ^+ ”. Muszę jednak stwierdzić, że fragment pracy opisujący w jaki sposób uzyskuje się wielkości na podstawie których opracowuje się nową skalę nie został przedstawiony w sposób jasny i czytelny. W dalszej części przedstawiono wyniki badań *in vitro* mające na celu sprawdzenie, które pozycje i rodzaje podstawników mają największy wpływ na aktywność chinosalin-2-onu. Cały rozdział stanowi rzetelny materiał wyjściowy do sformułowania celu i określenia zakresu badań przedstawionych w dalszych rozdziałach niniejszej rozprawy.

W kolejnym rozdziale „Cel i zakres pracy” w sposób jasny sprecyzowano cele pracy dotyczące:

- określenia i scharakteryzowania przejściowych produktów rodnikowych powstających podczas jednoelektronowego utleniania i redukcji szeregu pochodnych chinoksalin-2-onu,
- określenia reaktywności produktów przejściowych wobec wybranych aminokwasów.

Założono, że cele te zostaną osiągnięte poprzez określenie parametrów spektralnych i kinetycznych procesów rodnikowych inicjowanych radiacyjnie w układach utleniających i redukujących.

Kolejny rozdział „Metodyka badań” zawiera spis związków chemicznych, rozpuszczalników i gazów używanych do badań oraz opis przygotowania próbek do pomiarów. W kolejnych podrozdziałach Autor opisuje techniki badawcze wykorzystane w trakcie badań. W szczególności omawia technikę radiolizy impulsowej od wielu lat z dużym sukcesem stosowaną do śledzenia przemian krótkożyciowych produktów rodnikowych. Zwięźle, ale jednocześnie kompetentnie omawia budowę liniowego akceleratora elektronów LAE 10 oraz układ pomiarowy radiolizy impulsowej. Jako technikę uzupełniającą, Autor zastosował stacjonarną γ -radiolizę z detekcją UV-Vis wykorzystywaną do badania trwałych produktów reakcji. Końcowe produkty analizowane były metodami spektrofotometrycznymi, przy użyciu spektrofotometru V-670 firmy JASCO.

Rozdział „Wyniki badań” jest najbardziej obszernym rozdziałem pracy, w którym zebrano bardzo bogaty materiał doświadczalny. W pierwszym etapie doktorant zbadał jednoelektronowe reakcje utleniania chinoksalin-2-onu (Q) i jego metylowej pochodnej (3MeQ) za pomocą rodników $\cdot\text{OH}$ i $\cdot\text{N}_3$. Określił wpływ pH środowiska reakcji na charakterystykę spektralno-kinetyczną otrzymanych produktów. Zbadał wpływ podstawnika w pozycji C7 na reakcje rodnikowe $\cdot\text{OH}$ z 3MeQ. Wyniki badań pokazały, że widma produktów przejściowych otrzymanych dla 3MeQ nakładają się na widma Q w stanie podstawowym. Inną sytuację obserwowano dla niektórych pochodnych 7-R-3MeQ, zawierających podstawniki $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3\text{O}$ i $-\text{NH}_2$, dla których charakterystyka spektralna widm przejściowych różni się od tej zarejestrowanej dla 3MeQ. Jednocześnie zaobserwowano zależność wartości stałej szybkości reakcji $\cdot\text{OH}$ z 7-R-3MeQ od charakteru podstawnika w pozycji C7. W tym miejscu mam pytanie do doktoranta: str. 57 (podobne sformułowania znalazły się na str. 74 i 77) „Pojawiło się również silne pasmo o bliżej niezidentyfikowanym maksimum, znajdującym się poniżej 280 nm z $G \times \epsilon_{470} = 1.4 \times 10^{-3} \text{ dm}^3 \text{ J}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.” – dlaczego uwzględniono ϵ_{470} ? - (jest to błąd) Skoro pasmo nie ma zdefiniowanego maksimum, w jaki sposób wyznaczona została wartość $G \times \epsilon$? W takiej sytuacji zasadnym wydaje się jedynie oszacowanie tej wartości poprzez podanie wartości minimalnej.

W kolejnym etapie doktorant wykonał podobny cykl badań dla 3MeQ i 7-R-3MeQ z użyciem rodnika $\cdot\text{N}_3$, tym razem jednak z wykorzystaniem radiolizy stacjonarnej umożliwiającej badanie produktów trwałych. Powyższe wyniki uzupełniono badaniami jedno-elektronowych reakcji utleniania pirazyronu za pomocą rodników $\cdot\text{OH}$ i $\cdot\text{N}_3$, które pozwoliły doktorantowi na wyciągnięcie bardzo istotnego wniosku iż reakcje rodnikowe w chinoksalin-2-onach zachodzą głównie na pierścieniu pirazyn-2-onu. W dalszej części rozdziału doktorant zbadał jedno-elektronowe reakcje redukcji Q, 3MeQ oraz 7-R-3MeQ w pH 7 i 13 oraz określił stałe szybkości reakcji e_{aq}^- z 3MeQ i 7-R-3MeQ. Niestety, istnieje tutaj pewna niespójność pomiędzy wartościami stałych szybkości zebranych w tabeli 4 i zaprezentowanymi na Rys. 57 dla 3MeQ oraz 7-NH₂-3MeQ i 7-CH₃O-3MeQ w pH = 13. Proszę doktoranta o komentarz. W kolejnym podrozdziale szczegółowo omówione zostały jedno-elektronowe reakcje utleniania i redukcji pochodnych chinoksalin-2-onu z podstawnikami styrylowymi (3StQ) w środowisku wodnym, acetonitrylu i 2-propanolu. Na str. 96 doktorant stwierdza „Znacznie mniej złożony charakter mają widma zarejestrowane w acetonitrylu nasyconym O₂ i zawierającym 0,05 mM 3,4diMeOsQ (Rys. 63). W tym przypadku zarejestrowałem jedno maksimum absorpcji..” nie jest to stwierdzenie precyzyjne, bo po czasie 4 μs wyraźnie uwidacznia się pasmo w zakresie 450-500 nm, które staje się dominującym po czasie 500 μs. Doktorant zbadał również reakcje rodników powstałych z pochodnych chinoksalin-2-onu z aminokwasami oraz reakcje z udziałem rodników tworzących się w aminokwasach z pochodnymi chinoksalin-2-onów zawierającymi albo podstawniki elektrono-donorowe albo elektrono-akceptorowe. Interpretacja wyników oparta została na wcześniejszych danych doświadczalnych zebranych przez doktoranta. Należy podkreślić, że reakcje te są bardzo istotne z uwagi na to, że chinoksalin-2-ony zlokalizowane są w kieszeniach białkowych odpowiedzialnych za ich funkcje enzymatyczne. Mogą zatem wchodzić w reakcje z aminokwasami oraz powstałe z nich rodniki. Za kluczowe w tej pracy uważam wyniki badań uzyskane dla leku opartego na pochodnej chinoksalin-2-onu jakim jest karoweryna. Badania prowadzone były trójtorowo: (i) po pierwsze zbadano jedno-elektronowe reakcje utleniania i redukcji karoweryny, (ii) po drugie zbadano indukowane radiacyjnie reakcje rodnikowe karoweryny z aminokwasami, (iii) po trzecie zbadano reakcje karoweryny z rodnikami generowanymi z aminokwasów. Należy podkreślić, że karoweryna jak dotąd nie była jeszcze badana. Z tego też powodu doktorant poświęcił tym badaniom najwięcej uwagi.

Wyniki eksperymentalne zostały w kompetentny sposób przedyskutowane i zinterpretowane w rozdziale pt. „Dyskusja”.

Według mojej oceny za najważniejsze osiągnięcia doktoranta należy uznać:

- 1) wykazanie, że podstawniki w pozycji C7 chinoksalin-2-onu nie mają znaczącego wpływu na wartości stałych szybkości reakcji z rodnikami $\cdot\text{OH}$,

- 2) wykazanie zależności stałych szybkości reakcji rodników $\cdot\text{N}_3$ z pochodnymi chinoksalin-2-onu od charakteru podstawnika w pozycji C7,
- 3) wykazanie zdolności rodników pochodzących z chinoksalin-2-onu oraz jego metylowej pochodnej do utleniania tyrozyny i tryptofan co prowadzi do utworzeniem odpowiednio rodnika tyrozynowego (TyrO^\cdot) i tryptofylowego (TrpN^\cdot),
- 4) wykazanie możliwość redukcji pochodnych chinoksalin-2-onu przez rodniki α -aminoalkilowe pochodzące z metioniny,
- 5) zbadanie procesów rodnikowych karoweryny, leku dostępnego na rynku pod nazwą handlową Spasmium, którego struktura oparta jest na szkielecie chinoksalin-2-onu. Wykazanie, że karoweryna jest dobrym zmiataczem rodników $\cdot\text{OH}$. Określenie produktów przejściowych reakcji karowery z rodnikami $\cdot\text{OH}$ oraz $\cdot\text{N}_3$. Wykazanie, że powstające z karoweryny rodniki zlokalizowane są przede wszystkim na fragmencie chinoksalin-2-onu,
- 6) wykazanie, że produkty utlenienia karoweryny mogą utleniać tryptofan i tyrozinę odpowiednio do TyrO^\cdot i TrpN^\cdot , ze stałymi szybkości rzędu $10^9 - 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$,
- 7) wykazanie możliwość redukcji karoweryny przez rodniki α -aminoalkilowe pochodzące z metioniny,
- 8) wykazanie, że reakcje (jono)rodników na karowerynie i aminokwasach są analogiczne do tych obserwowanych w przypadku chinoksalin-2-onu. Obserwacje te wydają się szczególnie ważne, gdy zwrócimy uwagę na to iż związki heterocykliczne zawierające w swojej strukturze atom(y) azotu coraz częściej stosowane są w charakterze leków w terapii antynowotworowej łączącej chemio- i radioterapię, gdzie reakcje (jono)rodnikowe są nieuchronne.

Z obowiązku recenzenta muszę wymienić znalezione w tekście mankamenty redakcyjne, drobne błędy oraz niewłaściwe sformułowania, które nie podważają wysokiej wartości merytorycznej rozprawy i mojej pozytywnej jej oceny: str. 22 „*kinetyk reakcji chinoksalin-2-ów..*” → „*kinetyk reakcji chinoksalin-2-onów..*”; str. 26 „*wykorzystanie jej potencjału do leczenia schorzeń związanych z nadmiernym stresem oksydacyjnym jest potencjalnie możliwe do wykorzystanie.*” → „*wykorzystanie jej potencjału do leczenia schorzeń związanych z nadmiernym stresem oksydacyjnym jest potencjalnie możliwe.*”; str. 27 „*Radioliza wody jest wygodnym narzędziem badania..*” – radioliza wody nie jest narzędziem lecz procesem; str. 36 użycie sformułowania „*..szybkość reakcji jest przyspieszana lub zwalniana..*” jest niefortunne; podobne sformułowania znalazły się na str. 37; „*Znak nachylenia..*” → „*Znak współczynnika kierunkowego prostej..*”; str. 38 „*Modyfikacje we wspomnianych parametrach..*” → „*Modyfikacje wspomnianych parametrów..*”; str. 38 „*Oczywisty jest fakt, że wpływ podstawników determinuje aktywność biologiczną..*” →

„Oczywisty jest fakt, że **podstawniki** determinują aktywność biologiczną.”; str. 41 i dalsze strony pracy „...w neutralnym pH.” → „...w obojętnym pH.”; str. 42 halogenki są podstawnikami elektrono-akceptorowymi; str. 52 „...pasmem absorpcji z maksimum zlokalizowanym w $\lambda = 390 \text{ nm}$.” → „...pasmem absorpcji z maksimum zlokalizowanym **przy** $\lambda = 390 \text{ nm}$.” – podobne sformułowania znalazły się w innych częściach tekstu i w podpisach pod rysunkami; str. 70 „...z obniżeniem stężenia **stanu podstawowego 3MeQ**.” → „...z obniżeniem stężenia **3MeQ w stanie podstawowym**.”; str. 73 Rys. 42 – brak opisu jakim stężeniom odpowiadają poszczególne krzywe, to samo dotyczy Rys. 43 (str. 74) oraz Rys. 75 (str. 114); str. 74 „...(patrz rozdział 0).” → „...(patrz rozdział 2.6).”; str. 76 podpis pod rys. 45 „...widno.” → „...widmo.”; str. 95 „W dłuższej domenie czasowej, **4,8 μs** po.” → „W dłuższej domenie czasowej, **4 i 8 μs** po.”; str. 97 brak wartości liczbowych na osi rzędnych – Rys. 63; str. 100 – Autor dyskutuje pasmo absorpcji przy $\lambda_{\text{max}} = 520 \text{ nm}$, natomiast w agendzie Rys. 65 temu samemu pasmu przypisano $\lambda_{\text{max}} = 510 \text{ nm}$, która wartość jest właściwa?; str. 100 wykładnik potęgi wartości liczbowej k_{obs} jest niewłaściwy, zamiast **-6** powinno być **5** (Rys. 65, lewa wstawka); „Fakt obecności niezerowej odciętej na osi y może świadczyć.” – niewłaściwe sformułowanie – Autor, miał na myśli niezerowe przecięcie prostej aproksymowanej do punktów eksperymentalnych z osią rzędnych (podobne sformułowanie znalazło się na kolejnych stronach pracy); str. 109 „...**generowanych** radiacyjnie reakcji rodnikowych.” → „...**indukowanych** radiacyjnie reakcji rodnikowych...”; str. 110 „...za pomocą rodnika $\cdot\text{OH}$, otrzymane widma są.” → „...za pomocą rodnika $\cdot\text{OH}$ **można stwierdzić, że** otrzymane widma są.”; str. 113- stała szybkości nie jest szybsza, może i w omawianym przypadku jest wyższa; str. 118 „...**zawierającym**.” → „...**zawierającymemu**.”; str. 119 „...bliskie wartościom reakcji.” dla jasności należałoby dodać „...bliskie wartościom **stałych szybkości** reakcji.”; str. 120 „...wstępne stężenia.” → „...początkowe stężenia.”; równanie kinetyczne – brak nawiasu po prawej stronie równania co może sugerować, że $[A_0]$ znajduje się w liczniku; „W przypadku **utleniania $\cdot\text{OH}$, pojawiające się**.” - niefortunne sformułowanie; str. 130 „...w wynikach badań **fotolizą błyskową**.” → „...w wynikach badań **fotolizy błyskowej**.”; str. 141 pozycja lit. [126] „von Sonntag C.”; str. 142 pozycje lit. [160] i [161] „...**Oh**.” → „...**OH**.”

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr. Konrada Skotnickiego zawiera oryginalne wyniki związane z badaniami parametrów spektralnych i kinetycznych procesów rodnikowych inicjowanych radiacyjnie. Głównym atutem rozprawy jest precyzyjnie zaplanowany i rzetelnie przeprowadzony obszerny cykl badań dla grupy heterocyklicznych związków organicznych, których budowa oparta jest na chinoksalinie w aspekcie ich zastosowań farmakologicznych. W swojej pracy doktorant zdecydował się na wybór chinoksalin-2-onów, stanowiących pochodne chinoksaliny zawierające grupę ketonową w pozycji C2 pierścienia pirazyнового.

Uzyskane wyniki zostały na każdym etapie badań przedyskutowane i umiejętnie zinterpretowane co świadczy o Jego dojrzałości naukowej. Nie ulega wątpliwości, że doktorant w pełni zrealizował zamierzone cele badawcze, uzyskując ciekawe, oryginalne i przede wszystkim wartościowe wyniki.

Mając na uwadze powyższe z całym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny **rozprawa doktorska mgr. Konrada Skotnickiego pt. „Reakcje rodnikowe chinoksalin-2-onów w aspekcie ich zastosowań farmakologicznych”** spełnia wszystkie wymagania przewidziane Ustawą o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 (Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i **wniosuję do Rady Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na bardzo wysoki poziom merytoryczny recenzowanej rozprawy wniosuję o jej wyróżnienie (załącznik).**



Dr hab. Janina Kopyra, prof. UPH