



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

KATEDRA BIOLOGII I BIOTECHNOLOGII FARMACEUTYCZNEJ

ZAKŁAD BIOTECHNOLOGII FARMACEUTYCZNEJ

ul. Borowska 211

tel. 71 78404501 (497)

50-556 Wrocław

e-mail: sylwia.zielinska@umw.edu.pl

dr hab. Sylwia Zielińska

Wrocław, 20.04.2022

Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej

Zakład Biotechnologii Farmaceutycznej

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej Pani mgr farm. Marty Mainki (z d. Rogowskiej)

pod tytułem:

„Wybrane substancje roślinne stosowane w schorzeniach skóry – ocena składu oraz potencjalnej aktywności przeciwzapalnej na modelach bezkomórkowych i komórkowych”

wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora dr hab. n. farm. Agnieszki Bazyłko oraz promotora pomocniczego dr hab. n. farm. Moniki Czerwińskiej w Katedrze Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii.

PROBLEMATYKA PODJĘTA W ROZPRAWIE

Recenzowana praca dotyczy badań nad aktywnością przeciwutleniającą, przeciwzapalną i wspomagającą w gojeniu się ran skóry wyciągów wodnych i etanolowych z części nadziemnych i podziemnych jedenastu gatunków roślin, tradycyjnie stosowanych w schorzeniach skóry. Testy określające zdolności badanych ekstraktów do wymiatania wolnych rodników (1,1-difenylo-2-

pikrylohydrazylowego (DPPH), nadtlenu wodoru (H_2O_2) i anionu ponadtlenkowego ($O_2^{\cdot -}$), jak również ich wpływ na aktywność enzymów takich jak hialuronidaza i lipooksygenaza przeprowadzono na modelach bezkomórkowych. Zbadany został także wpływ wyciągów na wydzielanie trzech wybranych cytokin prozapalnych z użyciem testów immunoenzymatycznych.

Na drodze eksperymentalnej potwierdzone zostały właściwości przeciwutleniające, a także hamujące aktywność enzymów uczestniczących w powstawaniu reakcji zapalnych i w procesie gojenia się ran wyciągów z ziela macierzanki piaskowej i krwawnika oraz liści łośnianu większego. Na tej podstawie Doktorantka wybrała w/w wyciągi spośród 13 badanych i przeznaczyła je do dalszych analiz z wykorzystaniem ludzkich neutrofili i keratynocytów HaCaT, celem zweryfikowania ich przydatności w procesach hamowania reakcji zapalnych i promocji gojenia się ran skóry. Na tym etapie badań Doktorantka dokonała oceny żywotności neutrofili z wykorzystaniem popularnie stosowanego fluorescencyjnego czynnika interkalującego DNA, tzn. jodku propidyny (PI). Aktywność metaboliczna keratynocytów została z kolei określona w teście MTT, a cytotoksyczność badanych wyciągów względem tych komórek przeprowadzona została w teście wychwytu czerwieni obojętnej NRU (neutral red uptake). Dodatkowo, Doktorantka dokonała także oznaczenia stopnia hamowania produkcji reaktywnych form tlenu przez stymulowane f-MLP ludzkie neutrofile z zastosowaniem chemiluminescencji zależnej od luminolu. Wpływ wybranych wyciągów na sekrecję cytokin uczestniczących w rozwoju stanów zapalnych w przypadku neutrofili został oceniony w stosunku do $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ oraz IL-8, a w przypadku keratynocytów w stosunku do IL-6 i IL-8.

Z uwagi na znikome bądź niespójne dane z zakresu badań nad wpływem wyciągów wybranych substancji roślinnych na patogenezę reakcji skórnych oraz ich potencjalne zastosowanie w procesie gojenia się ran skóry, podjęcie przez Doktorantkę badań opisanych w przedstawionej do recenzji rozprawy uznaję za uzasadnione i ważne.

OCENA MERYTORYCZNA ROZPRAWY

W dysertacji Pani Marty Mainki podjęte zostały wysiłki w celu uzupełnienia stanu wiedzy z zakresu stosowania surowców roślinnych w schorzeniach skóry.

Doktorantka wybrała za cel swoich badań 11 gatunków roślin uznawanych za lecznicze i stosowanych tradycyjnie w schorzeniach skóry. Do eksperymentów użyła następujących

substancji roślinnych: liść bzu czarnego (*Sambuci folium*), kwiat chabra bławatka (*Cyani flos*), ziele fiołka trójbarwnego (*Violae tricoloris herba*), ziele krwawnika pospolitego (*Millefolii herba*), korzeń i liść łopianu mniejszego (*Arctii minii radix*, *Arctii minii folium*), korzeń i liść łopianu większego (*Arctii lappae radix*, *Arctii lappae folium*), ziele macierzanki piaskowej (*Serpylli herba*), ziele mniszka lekarskiego (*Taraxacii herba*), kwiat nagietka lekarskiego (*Calendulae flos*), ziele pokrzywy zwyczajnej (*Urticae herba*), ziele przytulii czepnej (*Galium aparine herba*).

W części teoretycznej rozprawy Doktorantka charakteryzuje poszczególne gatunki roślin z których pozyskiwała surowiec do badań. W tej części pracy autorka dokonuje charakterystyki botanicznej i fitochemicznej poszczególnych gatunków roślin w oparciu o literaturę oraz dane pochodzące z monografii farmakopealnych i monografii Europejskiej Agencji Leków (EMA), dostępnych dla 8 z pośród 13 badanych przez nią substancji roślinnych.

Kolejno Doktorantka omawia zagadnienia związane z chorobami skóry, co wydaje się nie do końca związane z badaniami przedstawionymi w części eksperymentalnej dysertacji. W zamian za podrozdział „choroby skóry” cenniejsze z punktu widzenia zrozumienia mechanizmów działania związków czynnych zawartych w badanych ekstraktach roślinnych, byłoby przedstawienie zagadnień, w oparciu o dostępną literaturę, odnoszących się do stanu wiedzy z zakresu zależności między związkami roślinnymi potencjalnie wpływającymi na aktywność enzymów zaangażowanych w procesy zapalne, sekrecję cytokin prozapalnych przez komórki skóry i komórki układu immunologicznego, a także na żywotność i proliferację komórek warstwy powierzchniowej ludzkiego ciała.

W części teoretycznej pracy przedstawione są w oparciu o źródła literaturowe, struktury chemiczne związków zawartych w poszczególnych gatunkach roślin użytych do badań. W przeważającej ilości są to związki, które nie zostały wykryte w badanych ekstraktach. Brakuje z kolei struktur dla związków takich jak luteolina, apigenina, kemferol, kw. kawoilochinowy czy kw. kumarowy. Szczególnie, że pierwsze trzy zostały zidentyfikowane w ekstraktach z ziela macierzanki piaskowej i w części pracy poświęconej dyskusji są one wymieniane jako, te substancje, które z dużym prawdopodobieństwem odpowiadają za wysoką aktywność antyoksydacyjną wyciągów z ziela *T. serpylli*.

Metodyka pracy odnosząca się do wszystkich przeprowadzonych badań została przedstawiona w sposób bardzo staranny i przejrzysty.

W części eksperymentalnej pracy Doktorantka podjęła trud przeanalizowania trzynastu substancji roślinnych pod kątem ich właściwości przeciwutleniających. Z jakiej przyczyny ekstrakty ze wszystkich badanych substancji roślinnych w pierwszej kolejności zostały poddane testom sprawdzającym ich potencjalną aktywność przeciwutleniającą, na podstawie których Doktorantka dokonała selekcji tychże ekstraktów do dalszych badań? Czy nie słuszniej byłoby w pierwszej kolejności poddać wszystkie ekstrakty badaniom w kierunku hamowania sekrecji cytokin prozapalnych i na podstawie otrzymanych wyników wybrać ekstrakty najbardziej rokujące w kierunku potencjalnej aktywności stymulacji proliferacji i migracji keratynocytów, a dodatkowo przeprowadzić testy weryfikujące zdolności wyciągów do zmiatania reaktywnych form tlenu? Wówczas wykryta wysoka aktywność przeciwutleniająca jak również hamująca aktywność enzymów biorących udział w patogenezie stanów zapalnych i starzenia się skóry stanowiłyby informacje uzupełniające i potwierdzające siłę potencjału leczniczego takich ekstraktów w kierunku leczenia chorób skóry. Podejście takie byłoby to tym bardziej uzasadnione, że Doktorantka stwierdziła, że zbadane w późniejszym etapie pracy wszystkie wybrane ekstrakty, a w szczególności z macierzanki piaskowej wykazywały bardzo silną stymulację wydzielania wszystkich trzech badanych cytokin przez ludzkie neutrofile stymulowane lipopolisacharydem. Spośród wybranych ekstraktów tylko etanolowy wyciąg z liści łośnianu większego działał hamująco, ale tylko na sekrecję jednej z trzech testowanych cytokin, tzn. IL-1 β . Z kolei te same wybrane ekstrakty wpływały hamująco na wydzielanie cytokin IL-6 i IL-8 przez stymulowane urolityną A ludzkie keratynocyty. W tej sytuacji nie można wykluczyć, że któraś z odrzuconych na pierwszym etapie pracy substancji roślinnych wykazywałaby silniejsze właściwości hamujące sekrecję cytokin prozapalnych. Szczególnie, że wśród nich były nieoczyszczone matryce prawdopodobnie bogate również w związki inne niż polifenolowe.

Ze sporządzonego opisu w części pracy poświęconej metodyce wynika, że odbalastowanie ekstraktów z chlorofilu przy pomocy chloroformu zostało przeprowadzone tylko dla wyciągów etanolowych. W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że analizy chromatograficzne wykonane w dalszej części pracy wykazały, że nieoczyszczone wyciągi wodne były najbogatsze pod

względem profilu fitochemicznego, ale też najaktywniejsze w przeprowadzonych testach na modelach bezkomórkowych i komórkowych.

Szkoda, że nie dokonano charakterystyki fitochemicznej ekstraktów z wszystkich badanych substancji roślinnych, gdyż znajomość związków w nich obecnych mogłaby posłużyć do lepszego doboru warsztatu eksperymentalnego w kierunku potencjału biologicznego.

Jaka była przyczyna dla której Doktorantka wyselekcjonowała wyciągi wodne i etanolowe z macierzanki piaskowej, krwawnika pospolitego i łożnianu większego do dalszych analiz na podstawie wyników testów zahamowania lipooksygenazy bardziej niż hialuronidazy? W tym drugim przypadku aktywniejsze były wyciągi z macierzanki piaskowej, łożnianu większego, ale też łożnianu mniejszego zarówno wodne jak i etanolowe, a także wodny z fiołka trójbarwnego i etanolowy z chabra bławatka.

Przeprowadzone przez Doktorantkę analizy chromatograficzne z zastosowaniem zaawansowanej techniki UHPLC-DAD-MS/MS wykazały, że ekstrakty wodne i etanolowe z ziela macierzanki i ziela krwawnika były bogatsze w liczbę zidentyfikowanych związków fenolowych w porównaniu z ekstraktami z liści łożnianu. Przeznaczone do ekstrakcji części nadziemne stanowiące ziele, a więc kwiaty i kwiatostany oraz ulistnione łodygi będące bogatymi matrycami roślinnymi znalazły zatem odzwierciedlenie w wynikach przeprowadzonych analiz fitochemicznych. Kwiaty lub/i kwiatostany charakteryzują się odmiennym profilem fitochemicznym od liści i często bogatszą kompozycją związków o charakterze flawonoidów, ale też innych fenylopropanoidów. W tym miejscu rodzi się pytanie o to, co było podstawą wyboru tylko niektórych organów roślinnych z badanych gatunków? Dlaczego surowcem do badań nie stały się organy nadziemne i podziemne wszystkich włączonych do eksperymentów roślin?

Szczegółowe analizy chromatograficzne wykonane dla sześciu wyselekcjonowanych wyciągów roślinnych dostarczyły nowych informacji na temat składu fitochemicznego roślin włączonych do badań. Szkoda, że Doktorantka nie przedyskutowała wyników testów antyoksydacyjnych dla macierzanki piaskowej w odniesieniu do związków, które zostały zidentyfikowane na drodze rozdziałów chromatograficznych w ekstraktach użytych do tych badań, a jedynie do całkowitej zawartości związków polifenolowych przedstawionej w przeliczeniu na kwas galusowy. W moim przekonaniu znacznie podwyższyłoby to wartość merytoryczną pracy. Podobnie stało się dla wyników otrzymanych dla ekstraktów z korzenia *Arctium lappa*, gdzie przedyskutowana jest ich

aktywność jedynie w porównaniu z aktywnością ekstraktów z nasion tego gatunku, znaną z dostępnej literatury. Przytoczenie danych literaturowych dotyczących profilu fitochemicznego nasion i korzeni łośnianu większego, czyli różnych organów niewątpliwie pozwoliłoby na głębsze zrozumienie tematu.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że Doktorantka podjęła trud prowadzenia eksperymentów na modelach bezkomórkowych oraz dwóch modelach komórkowych (neutrofile i keratynocyty). Posługiwała się przy tym kilkoma metodami badawczymi w celu sprawdzenia aktywności biologicznych badanych ekstraktów. Przykładowo, w przypadku testowania wpływu badanych wyciągów na żywotność komórek keratynocytów zastosowała metodę MTT jak też RNU. Z natury rzeczy każdy model eksperymentalny nie naśladuje w pełni naturalnej biologii procesów, a więc obarczony jest w pewnym zakresie błędem interpretacyjnym. Z tego powodu ocena otrzymanych wyników powinna być prowadzona w odniesieniu do kilku metod badawczych pozwalających badaczowi dokonać możliwie obiektywnej obserwacji. Takie podejście eksperymentalne pozawala na traktowanie otrzymanych wyników z należyтым dystansem, niezmiernie ważnym dla badań nad charakterystyką związków znajdujących potencjalne zastosowanie w diagnostyce i terapii chorób.

Dyskusja dotycząca otrzymanych wyników w dużej mierze (7 z 13 stron) poświęcona jest właściwościom antyoksydacyjnym wybranych ekstraktów – najsilniej działających, a dużo mniejszym stopniu zagadnieniom przedstawionym w tytule rozprawy, który brzmi „Wybrane substancje roślinne stosowane w schorzeniach skóry – ocena składu oraz potencjalnej aktywności przeciwzapalnej na modelach bezkomórkowych i komórkowych”. Może ten aspekt powinien zostać uwzględniony w tytule rozprawy jako wiodący? Jest to tym bardziej uzasadnione, że ocena składu chemicznego dokonana została tylko dla trzech spośród jedenastu gatunków roślin użytych do badań, a testy sprawdzające możliwości wyciągów do zmiatania reaktywnych form tlenu były wykonane dla wszystkich substancji roślinnych ujętych w dysertacji.

Dodatkowo, Doktorantka w części pracy przeznaczonej na dyskusję poświęca wiele uwagi na charakterystykę zdefiniowanych zjawisk oraz odkrytych i opisanych w literaturze mechanizmów działania białek o aktywności enzymatycznej bądź cytokin, a dopiero w następnej kolejności dość krótko omawia wyniki swoich badań doświadczalnych. W tym ujęciu ciężar dyskusji przeniesiony

jest na zagadnienia niezwiązane bezpośrednio z wynikami otrzymanymi w pracy na drodze eksperymentalnej.

W części dyskusji poświęconej wynikom dotyczącym badania wpływu ekstraktów na sekrecję cytokin, Doktorantka powołuje się na dane literaturowe świadczące o tym, że frakcja polisacharydowa zawarta w wyciągach wodnych z ziela *A. millefolium* może działać immunostymulująco, gdyż w przedstawionych uprzednio wynikach, zwiększała indukowane przez LPS wydzielanie IL-8 i TNF- α przez komórki dendrytyczne pochodzące z ludzkich monocytów. W przypadku kontynuacji powziętych badań, jedną z metod weryfikacji udziału frakcji cukrowej w mechanizmie hamowania bądź stymulacji wydzielania cytokin prozapalnych mogłoby być przeprowadzenie wstępnego oczyszczenia wyciągu, poprzez odbalastowanie ekstraktów z polisacharydów z wykorzystaniem metody ekstrakcji do fazy stałej (SPE).

W podsumowaniu dyskusji Doktorantka stwierdza, że badania pozwoliły m.in. na ustalenie aktywności niektórych substancji roślinnych takich jak ziele *Galium aparine* i liście *Sambucus nigra*, które dotąd nie były szeroko badane. To stwierdzenie jest zbyt ogólne, gdyż brakuje w nim sprecyzowania ustalonej aktywności. Dodatkowo ekstrakty z tych dwóch gatunków roślin zostały odrzucone już przy pierwszej selekcji wyników po wykonaniu testów antyoksydacyjnych.

We wnioskach wysnutych na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka pisze, że „...niektóre z badanych ekstraktów jak wyciągi z ziela macierzanki piaskowej hamują również aktywność lipooksygenazy i hialuronidazy, co pozwala na pełne potwierdzenie hipotezy badawczej H1”. Nie można się zgodzić z tym stwierdzeniem, gdyż w przypadku hialuronidazy najlepsze wyniki dotyczą tylko wyciągu wodnego z macierzanki piaskowej, a dodatkowo wszystkie badane ekstrakty etanolowe działały bardzo słabo hamująco na aktywność hialuronidazy. Dużo słabiej od substancji referencyjnej jaką była kastalagina. Ponad to kontynuując wniosek 1. doktorantka stwierdza, że „Silne działanie antyoksydacyjne wyciągów z substancji roślinnych tradycyjnie stosowanych w schorzeniach skóry, pozwala na ochronę bariery naskórowej, która pod wpływem wolnych rodników staje się podatna na podrażnienia wywołane czynnikami zewnętrznymi, w wyniku czego dochodzi do nasilenia się objawów atopowego zapalenia skóry oraz innych schorzeń, w których naruszenie bariery hydrolipidowej ma wpływ na remisję schorzenia”. Jest to zbyt daleko wysnuty wniosek na podstawie niejednoznacznych wyników testów antyoksydacyjnych przeprowadzonych przez Doktorantkę.

Z kolei, na szczególną uwagę zasługuje wniosek 4 oraz 5. Odnoszą się one bowiem do ważnych wyników osiągniętych dla wyciągów z liści łopianu większego hamujących proces sekrecji cytokin w keratynocytach, których następstwem jest powstrzymanie manifestacji objawów stanu zapalnego skóry oraz wyników osiągniętych dla wyciągów z ziela krwawnika pospolitego i liści łopianu większego przyspieszających migrację/proliferyzację keratynocytów w teście leczenia ran, które mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie w terapii powikłanego gojenia się ran.

OPIS FORMALNY ROZPRAWY

Przedłożona do recenzji rozprawa Pani Marty Mainki jest napisana w układzie typowym dla rozpraw doktorskich. W pracy obejmującej 217 stron Doktorantka w przejrzysty i przystępny sposób przedstawiła podstawy teoretyczne, podejście metodyczne do przeprowadzonych prac eksperymentalnych, a następnie opisała otrzymane wyniki i przeprowadziła dyskusję na ich temat.

Rozprawa podzielona jest na cztery rozdziały w części teoretycznej oraz opis celu pracy, części dotyczące materiałów i metod oraz wyników, dyskusji, wniosków, bibliografii, a także spisów tabel, rycin, wykresów i fotografii.

Poruszane zagadnienia i wyniki badań przedstawione są w formie 14 tabel, 23 wykresów, 50 rycin i 3 fotografii.

Bibliografia obejmuje 242 pozycje literaturowe obejmujące publikacje, które ukazały się w krajowych i zagranicznych czasopismach naukowych w ciągu ostatnich lat, jak też pozycje podręcznikowe i kompendia wiedzy.

Cel pracy został jasno sformułowany. W ramach przedstawionego celu Doktorantka postawiła trzy hipotezy badawcze, które następnie poddała weryfikacji po zrealizowaniu zadań dotyczących badania właściwości przeciwutleniających i przeciwzapalnych wyciągów roślinnych oraz ich wpływu na proces gojenia się ran skóry, a także po przeprowadzeniu charakterystyki fitochemicznej wybranych wyciągów.

W dysertacji brak fotodokumentacji pozyskanych surowców, która wzbogaciłaby pracę od strony graficznej, a także zobrazowałaby stan surowca przed jego zmikronizowaniem i ekstrakcją.

W podrozdziale „Sprzęt i aparatura” brak wymienionego młynka elektrycznego, który posłużył do rozdrobnienia suszonego materiału. Został on jedynie wymieniony na stronie 86 w podrozdziale „Materiał badawczy” bez podania istotnych parametrów technicznych dotyczących możliwości rozdrobnienia materiału surowcowego.

W części czwartej „Wyniki” poświęconej badaniom dotyczącym wymiatania wolnych rodników, słupki danych dotyczące poszczególnych ekstraktów przedstawione są na wykresach 1-8 w sposób nieuporządkowany, co utrudnia porównanie wyników między poszczególnymi wykresami.

Na stronie 130 rozpoczyna się Tabela 2, która ciągnie się przez 13 stron, to jest od strony 131 do str. 142. Nad kolejno przedstawianymi fragmentami Tabeli 2 brak jednak nagłówków. W jedynym nagłówku na początku tabeli nie jest doprecyzowane czy oznaczenia siły aktywności wyrażone symbolem gwiazdki lub dwóch gwiazdek dotyczą porównania wyników w obrębie tego samego surowca pomiędzy metodami badawczymi, czy dotyczą porównania wyników w obrębie wszystkich badanych ekstraktów ze wszystkich badanych surowców wszystkimi trzema podjętymi metodami.

W części czwartej „Wyniki” znajdują się skróty, które nie zostały ujęte na liście skrótów zamieszczonej na początku pracy i są to: UH₂O, KH₂O, ThH₂O, ThEtOH. Skróty te tylko częściowo zostały wytłumaczone w tekście.

W pracy napotkać można nieprecyzyjne określenia typu „sączone o średniej szybkości sączenia” czy nieliczne błędy literowe takie jak m.in.:

str. 13 „zapalnej” zamiast „zapalne”

str. 87 „ekstrahowan” zamiast „ekstrahowana”

str. 104 „wytwarzanym” zamiast „wytwarzany”

str. 104 „tworzeniu” zamiast „tworzenia”

str. 110 „wybarwienie te” zamiast „wybarwienie to”

str. 158 „keratnocytach” zamiast „keratynocytach”

str. 187 „są występują” zamiast „występują”

str. 187 „12 gatunków” zamiast „11 gatunków”

str. 93 i 94 przy wartości stężenia etanolu widnieje symbol „stopnia” zamiast „procentów”

WNOSKI KOŃCOWE

Podsumowując stwierdzam, że założone cele w pracy zostały zrealizowane. Rozprawa doktorska Pani Marty Mainki dotyka tematyki ważnej z punktu widzenia jakości surowca farmaceutycznego znajdującego potencjalne zastosowanie w terapii chorób skóry o etiologii infekcyjnej jak również alergicznej. Autorka pracy zapewniła odpowiedni warsztat badawczy poprzez zastosowanie szeregu metod analitycznych, które pozwoliły jej na opracowanie wyników i wysnucie prawidłowych wniosków. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani Marty Mainki stanowi oryginalny wkład w dotychczas zgromadzoną wiedzę z zakresu badań nad wybranym materiałem surowcowym.

Potwierdzeniem wartości naukowej wyników zaprezentowanych w rozprawie jest oryginalny artykuł Doktorantki opublikowany w kwietniu 2021 roku w czasopiśmie Antioxidants o wysokim współczynniku wpływu IF 6,313 i punktacji MNiSW wynoszącej 100. Należy podkreślić, że w tej publikacji Doktorantka jest pierwszym autorem spośród pięciu.

Wymienione powyżej uwagi krytyczne i edytorskie nie wpływają na pozytywną ocenę przedstawionej do oceny pracy dyplomowej.

W mojej opinii rozprawa Pani Marty Mainki spełnia kryteria ustawowe stawiane rozprawom doktorskim niniejszym składam do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra Biologii i Biotechnologii Farmaceutycznej
Zakład Biotechnologii Farmaceutycznej
24.04.2022 kierownik
dr hab. Sylwia Zielińska, prof. uczelni