



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Kraków, 16.01.2026 r.

prof. dr hab. Karolina Pytka  
Laboratorium Neurofarmakologii Eksperymentalnej  
Katedra Farmakodynamiki  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

**Recenzja**

**rozprawy doktorskiej mgr Yany Babii**

**pt.: „*Combined administration of scopolamine and a negative allosteric modulator of the metabotropic glutamate mGlu2 receptor as a novel efficacious method to treat depression*”**

**wykonanej w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. dra hab. Andrzeja Pilca**

Zaburzenia depresyjne stanowią jedno z głównych wyzwań współczesnej neuropsychiatrii, zarówno ze względu na ich wysoką częstość występowania, jak i poważne konsekwencje dla funkcjonowania pacjentów. Dane epidemiologiczne wskazują, że objawy depresji w ciągu życia rozwijają się u znacznej części populacji i wiążą się z pogorszeniem dobrostanu psychicznego, spadkiem motywacji, utratą zdolności do odczuwania przyjemności oraz obniżeniem sprawności poznawczej, a w najcięższych przypadkach także z ryzykiem zachowań samobójczych. Pomimo dostępności wielu klas leków przeciwdepresyjnych, skuteczność kliniczna obecnych strategii terapeutycznych pozostaje niezadowalająca. U znacznej części pacjentów odpowiedź na leczenie jest niepełna lub opóźniona, a działania niepożądane terapii ograniczają jej długoterminowe stosowanie.

Katedra Farmakodynamiki

30-688 Kraków, ul. Medyczna 9, tel. +48 12 620 55 30, e-mail: [jacek.sapa@uj.edu.pl](mailto:jacek.sapa@uj.edu.pl)

[www.farmacja.cm.uj.edu.pl](http://www.farmacja.cm.uj.edu.pl)

W związku z powyższymi ograniczeniami coraz większe zainteresowanie budzi udział układów cholinergicznego i glutaminianergicznego w patofizjologii depresji, zwłaszcza w kontekście mechanizmów leżących u podstaw szybkodziałających strategii przeciwdepresyjnych. Szczególną uwagę zwraca skopolamina, antagonist receptorów muskarynowych, która w badaniach przedklinicznych oraz klinicznych wykazywała szybkie działanie przeciwdepresyjne. Jej potencjał terapeutyczny ograniczany jest jednak przez ryzyko działań niepożądanych, w tym zaburzeń funkcji poznawczych, wynikających z nieselektywnej blokady układu cholinergicznego. Równoległe coraz więcej badań wskazuje, że modulacja receptorów metabotropowych glutaminianu grupy II wpływa na procesy plastyczności synaptycznej oraz funkcjonowanie obwodów neuronalnych zaangażowanych w regulację nastroju. Z tego względu skojarzone oddziaływanie na układ cholinergiczny i glutaminianergiczny postrzegane jest jako obiecujący kierunek w poszukiwaniu skuteczniejszych i lepiej tolerowanych interwencji przeciwdepresyjnych.

W tym kontekście cel rozprawy, polegający na ocenie wpływu augmentacji skopolaminy negatywnym modulatorem allosterycznym receptora mGlu2 na zachowania depresyjne oraz funkcje poznawcze, należy uznać za w pełni uzasadniony i aktualny. Przedstawione wyniki dostarczają istotnych danych wskazujących, że skojarzona modulacja układów cholinergicznego i glutaminianergicznego może zwiększać skuteczność działania przeciwdepresyjnego przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka zaburzeń poznawczych, co nadaje pracy potencjalne znaczenie translacyjne. Zaprezentowane wyniki stanowią oryginalne rozwiązanie podjętego problemu naukowego, w szczególności poprzez wykazanie synergistycznego działania skopolaminy i selektywnej modulacji receptora mGlu2 oraz identyfikację mechanizmów leżących u podstaw obserwowanych efektów.

Przedstawiona do oceny praca liczy 111 stron i ma typowy dla prac eksperymentalnych układ edytorski: Streszczenie w języku polskim i angielskim, Lista skrótów, Spis publikacji własnych, Spis treści, Wstęp, Cele pracy, Materiały i Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski oraz Bibliografia (199 pozycji, odpowiednio dobranych i cytowanych). Zachowane zostały odpowiednie proporcje pomiędzy poszczególnymi rozdziałami pracy.

Pracę otwierają streszczenia w języku polskim i angielskim, które w zwięzły i klarowny sposób wprowadzają czytelnika w tematykę rozprawy oraz przedstawiają najważniejsze wyniki. Następujący po nich, 10-stronicowy Wstęp, podzielony na cztery podrozdziały oraz dwie podsekcje, stanowi spójny i aktualny przegląd wiedzy dotyczącej patofizjologii depresji oraz współczesnych koncepcji jej farmakoterapii, tworząc właściwe tło teoretyczne dla podjętej problematyki badawczej.

W pierwszym podrozdziale (1.1) Autorka przedstawia depresję jako złożone i heterogenne zaburzenie psychiczne o istotnym znaczeniu klinicznym i społecznym. Omawia epidemiologię choroby, kryteria diagnostyczne DSM-5 oraz narzędzia służące do oceny nasilenia objawów. Przedstawiony przegląd aktualnych koncepcji neurobiologicznych uwzględnia m.in. zaburzenia osi HPA, procesy neurozapalne, dysfunkcję mitochondriów oraz zmiany strukturalne w obrębie kory przedczołowej, hipokampa, jądra półleżącego i ciała migdałowatego.

W podrozdziale 1.2 Autorka dokonuje krytycznego przeglądu klasycznej monoaminergicznej koncepcji depresji oraz jej znaczenia dla rozwoju farmakoterapii. Omawia historię wprowadzenia inhibitorów MAO, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz SSRI i SNRI, a także przedstawia dane podważające wystarczalność monoaminergicznego modelu depresji. Przytaczane badania kliniczne i przedkliniczne wskazują na ograniczoną skuteczność tych leków, ich opóźniony początek działania oraz występowanie mechanizmów kompensacyjnych, co prowadzi Autorkę do logicznego uzasadnienia potrzeby poszukiwania nowych strategii terapeutycznych.

Kolejny podrozdział (1.3) poświęcony jest roli układu cholinergicznego w patogenezie depresji. Autorka omawia historyczne i współczesne podstawy hipotezy cholinergicznej, prezentując dane kliniczne, neuroobrazowe i eksperymentalne wskazujące na związek podwyższonej aktywności acetylocholin z objawami depresyjnymi. Przedstawia również koncepcję depresji opartą na roli receptorów muskarynowych oraz farmakologiczne podstawy działania leków o właściwościach antycholinergicznym. W podrozdziale 1.3.1 szczegółowo omawia skopolaminę jako szybko działający lek przeciwdepresyjny, uwzględniając wyniki badań klinicznych, metaanaliz oraz szeroki zakres danych przedklinicznych, a także ograniczenia wynikające z jej profilu działań niepożądanych.

W części 1.4 Autorka przechodzi do omówienia roli układu glutaminergicznego w depresji, przedstawiając dowody na zaburzenia transmisji glutaminianergicznej w strukturach limbicznych i korowych, wpływ stresu na uwalnianie glutamianu, procesy ekscytotoksyczne oraz zmiany w plastyczności synaptycznej. W podrozdziale 1.4.1 Autorka koncentruje się na metabotropowych receptorach glutamianu grupy II (mGlu2/3), przedstawiając ich lokalizację, mechanizmy sygnałowe oraz rosnące znaczenie negatywnej modulacji allosterycznej jako obiecującego kierunku terapeutycznego w leczeniu depresji.

Całość Wstępu prowadzi w logiczny i konsekwentny sposób od klasycznych koncepcji patofizjologii i farmakoterapii depresji do nowocześniejszych podejść opartych na modulacji układów cholinergicznego i glutaminergicznego. Zakres oraz sposób omówienia literatury

jednoznacznie potwierdzają, że Autorka posiada ugruntowaną, aktualną i krytycznie uporządkowaną wiedzę teoretyczną, właściwą dla dyscypliny nauk farmaceutycznych. Stanowi to spójne i merytoryczne uzasadnienie dla dalszych badań eksperymentalnych poświęconych interakcjom pomiędzy skopolaminą a modulatorami receptorów mGlu2/3 jako potencjalnej strategii szybkodziałającej terapii przeciwdepresyjnej.

Cele badawcze rozprawy zostały sformułowane w sposób spójny i jednoznaczny, a ich zakres odpowiada aktualnym wyzwaniom w farmakoterapii zaburzeń depresyjnych. Głównym celem pracy było zbadanie, czy skojarzone podawanie skopolaminy - nioselektywnego antagonisty receptorów muskarynowych o udokumentowanym szybkim działaniu przeciwdepresyjnym – z negatywnym modulatorem allosterycznym receptora mGlu2 (VU6001966) pozwala na zwiększenie skuteczności przeciwdepresyjnej przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych.

W ramach realizacji tego celu Autorka zaplanowała kompleksowy program badań *in vivo*, obejmujący dwa uzupełniające się poziomy analizy. Sposób zaplanowania badań, logiczna sekwencja doświadczeń, dobór metod oraz krytyczna interpretacja wyników wskazują na zdolność Autorki do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i rozwiązywania złożonych problemów badawczych. Pierwszy z nich dotyczył badań na myszach, ukierunkowanych na ocenę działania przeciwdepresyjnego badanego skojarzenia, jego mechanizmu działania oraz profilu bezpieczeństwa. Drugi poziom obejmował badania na szczurach, skoncentrowane na analizie wpływu zastosowanych związków na neuroprzewodność korową oraz zachowanie, co umożliwiło pogłębioną charakterystykę neurobiologicznych podstaw obserwowanych efektów behawioralnych.

Rozdział Materiały i Metody został opracowany w sposób przejrzysty i zawiera spójny opis zastosowanych procedur doświadczalnych. Autorka szczegółowo przedstawia warunki utrzymania myszy szczepu C57BL/6J oraz szczurów Sprague–Dawley, charakterystykę badanych związków farmakologicznych i schematy ich podawania. Model przewlekłego nieprzewidywalnego stresu został opisany w sposób szczegółowy, z uwzględnieniem rodzaju stresorów oraz schematu podawania badanych związków.

Do oceny efektów przeciwdepresyjnych i poznawczych wykorzystano zestaw dobrze dobranych testów behawioralnych, obejmujący Splash test, test preferencji sacharozy, test zawieszenia za ogon, test wymuszonego pływania (w części eksperymentów), testy OL i NOR oraz pomiary aktywności lokomotorycznej. Analizy molekularne przeprowadzono metodą Western blot w korze przedczołowej i hipokampie, obejmując wybrane białka zaangażowane w regulację plastyczności synaptycznej, w tym elementy sygnalizacji mTOR, eEF2, TrkB oraz

BDNF. U szczurów przeprowadzono test wymuszonego pływania oraz ocenę aktywności lokomotorycznej, a także zastosowano mikrodializę mózgową połączoną z oznaczaniem dopaminy, serotoniny, glutaminianu i GABA metodami wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Zastosowane metody analizy statystycznej są zasadniczo adekwatne do projektu badawczego, a wszystkie procedury przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami etycznymi.

Otrzymane wyniki przedstawiono w sposób spójny i logicznie powiązany z celami pracy, z wykorzystaniem szeregu testów behawioralnych, analiz molekularnych oraz badań neurochemicznych. W modelu UCMS u myszy Autorka wykazała, że pojedyncza administracja skopolaminy nie jest wystarczająca do odwrócenia zmian depresjopodobnych, natomiast czterodniowe podawanie prowadzi do istotnej poprawy przede wszystkim w zakresie zachowań apatycznych i anhedonicznych. Równoległe analizy molekularne wskazały na regionalnie swoiste działanie skopolaminy w korze przedczołowej, gdzie odwraca ona stresowo indukowane zmiany w fosforylacji eEF2, przy braku istotnych efektów w hipokampie.

W kolejnej części wykazano, że negatywny modulator mGlu2 (VU6001966), w przeciwieństwie do mGlu3 (ML289), wykazuje działanie przeciwdepresyjne. Czterodniowe podawanie VU6001966 w modelu UCMS łagodziło wybrane objawy depresjopodobne, w szczególności w zakresie zachowań apatycznych i anhedonicznych. Kluczowym wynikiem jest wykazanie, że skojarzone podanie subefektywnych dawek skopolaminy i VU6001966 skutecznie odwraca stresowo indukowane zaburzenia zachowania, przy czym udział receptorów AMPA i TrkB w tym efekcie potwierdzono farmakologicznie z użyciem NBQX i ANA-12. Kontrola aktywności lokomotorycznej wykluczyła wpływ nieswoisty.

Podanie skojarzone prowadziło ponadto do odwrócenia stresowo indukowanego spadku fosforylacji TrkB (pTrkB/TrkB) w korze przedczołowej, przy braku jednoznacznych zmian w hipokampie, i nie pogarszało funkcji poznawczych w testach OLT i NORT. Wyniki uzyskane u szczurów potwierdziły ostre działanie przeciwdepresyjne skopolaminy i VU6001966 oraz ich korzystną interakcję po podaniu łącznym. Mikrodializa wykazała, że związki te – szczególnie w skojarzeniu – zwiększają pozakomórkowe stężenia serotoniny i dopaminy w korze czołowej, a także modulują poziom glutaminianu, przy braku istotnych zmian GABA w analizach post hoc.

Dyskusja pracy (ok. 16 stron) została przygotowana w sposób logiczny, spójny i merytorycznie poprawny. Autorka konsekwentnie interpretuje wyniki w odniesieniu do

aktualnego stanu wiedzy dotyczącego modeli depresji, roli układów cholinergicznego i glutaminianergicznego oraz mechanizmów działania szybko działających leków przeciwdepresyjnych. Na uznanie zasługuje przejrzysta struktura tej części (od oceny fenotypów w UCMS, przez analizę schematów dawkowania, po dane molekularne, farmakologiczne i neurochemiczne) oraz umiejętne wskazywanie zarówno zgodności, jak i rozbieżności względem danych literaturowych.

Szczególnie wartościowe jest krytyczne omówienie ograniczeń zastosowanego wariantu UCMS, zwłaszcza brak jednoznacznego i powtarzalnego wzrostu bezruchu w TST/FST oraz możliwość „przesunięcia” fenotypu w kierunku komponenty lękowo-hiperaktywnej/escape-oriented. W dyskusji trafnie zwrócono również uwagę, że w warunkach zastosowanego protokołu dopiero subchroniczne podawanie skopolaminy (4 dni) prowadzi do utrzymujących się efektów przeciwdepresyjnych, najbardziej konsekwentnie widocznych w parametrach apatii i anhedonii, podczas gdy podanie jednorazowe okazuje się niewystarczające.

W części mechanistycznej Autorka trafnie akcentuje regionalną swoistość obserwowanych zmian (preferencyjnie w korze przedczołowej), w tym odwrócenie stresowo indukowanego wzrostu fosforylacji eEF2 po skopolaminie oraz przywrócenie fosforylacji TrkB po skojarzeniu skopolaminy z VU6001966. Na uznanie zasługuje również spójne powiązanie wyników farmakologicznych (zniesienie efektów po blokadzie receptorów AMPA i TrkB) z proponowanym modelem działania, obejmującym nasilone uwalnianie glutaminianu, aktywację AMPA oraz uruchomienie osi BDNF-TrkB jako kluczowej dla utrzymujących się efektów behawioralnych. Uzupełnieniem tej narracji jest włączenie danych z mikrodializy oraz dyskusja potencjalnego udziału szlaku VTA-PFC i receptora D<sub>1</sub> w modulacji plastyczności.

Na końcu dyskusji Autorka adekwatnie identyfikuje kluczowe ograniczenia pracy oraz formułuje realistyczne kierunki dalszych badań, obejmujące m.in. ocenę trwałości obserwowanych efektów, analizy strukturalne plastyczności synaptycznej oraz rozszerzenie badań na samice i modele o bardziej stabilnym fenotypie depresyjnym u szczurów.

Wnioski Autorki są spójne i logiczne, a przedstawione dane uzasadniają tezę, że skojarzone podanie skopolaminy i VU6001966 prowadzi do nasilenia działania potencjalnie przeciwdepresyjnego, przy jednoczesnym potencjalnym ograniczeniu ryzyka działań niepożądanych, w szczególności poznawczych. Autorka zachowuje należyłą ostrożność interpretacyjną, wskazując na potrzebę dalszych badań mechanistycznych i translacyjnych.

Wysoko oceniam wartość merytoryczną przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej. Założone cele zostały w pełni zrealizowane, a uzyskane wyniki dostarczają nowych i istotnych

danych dotyczących mechanizmów leżących u podstaw szybkiego działania przeciwdepresyjnego oraz roli modulacji układu glutaminianergicznego. Pracę oceniam pozytywnie, jednak podczas jej lektury nasunęło mi się kilka uwag i pytań, które mają na celu doprecyzowanie interpretacji wyników oraz zwiększenie przejrzystości przedstawionych analiz:

1. W opisie wyników testu Splash pojawia się potencjalna niespójność interpretacyjna. Autorka stwierdza brak interakcji UCMS  $\times$  interwencja farmakologiczna, jednocześnie raportując istotny statystycznie efekt [ $F(2,50) = 5,288$ ;  $p = 0,0083$ ]. Proszę o weryfikację, czy podane wartości F i p dotyczą rzeczywiście interakcji oraz o ewentualną korektę interpretacji. Dodatkowo identyczne wartości statystyki F pojawiają się w innym miejscu pracy (s. 41), co może sugerować błąd edytorski.
2. W doświadczeniach z użyciem NBQX oraz ANA-12 wszystkie analizowane grupy były poddane procedurze UCMS. Schemat porównań obejmował grupę kontrolną, badane skojarzenie, bloker oraz badane skojarzenie w obecności blokera. Taki układ umożliwia ocenę wpływu blokerów na działanie badanego połączenia, jednak nie pozwala na bezpośrednią weryfikację, czy UCMS wywołał oczekiwany fenotyp anhedonii w danej kohorcie zwierząt. W połączeniu z relatywnie wysokimi wartościami preferencji sacharozy (np. około 78% w grupach UCMS) utrudnia to jednoznaczną ocenę skuteczności indukcji modelu. Uzupełnienie projektu o grupę niestresowaną lub jasno zdefiniowane kryteria potwierdzania skuteczności UCMS zwiększyłyby przejrzystość i wiarygodność wniosków.
3. W pracy zastosowano 14-dniowy protokół UCMS u myszy szczepu C57BL/6J. Ponieważ skuteczność indukcji anhedonii oraz stabilność fenotypu w modelach UCMS/CUMS zależą zarówno od długości procedury, jak i tła genetycznego zwierząt, zasadne byłoby pełniejsze uzasadnienie tego wyboru – zwłaszcza w kontekście obserwowanej zmienności odpowiedzi w teście preferencji sacharozy. W literaturze podkreśla się istotne różnice szczepowe w podatności na stres oraz wrażliwości poszczególnych wskaźników behawioralnych (w tym SPT), przy czym szczep BALB/c bywa opisywany jako szczególnie reaktywny w części wariantów UCMS/CUMS. Odniesienie się do tych różnic ułatwiłoby interpretację uzyskanych wyników.

4. W części dotyczącej analiz molekularnych Autorka wskazuje, że skojarzone podanie skopolaminy i VU6001966 „*odwraca stresowo indukowany spadek poziomu TrkB*”. Należy jednak podkreślić, że przedstawione dane dotyczą stosunku pTrkB/TrkB, a nie całkowitego poziomu receptora TrkB. Doprecyzowanie tego sformułowania zwiększyłoby jednoznaczność interpretacji wyników.
5. Sekwencja testów behawioralnych rozpoczyna się od zadań o wyraźnym komponentie stresowym (Splash, TST, FST), a test lokomotoryczny wykonywany jest na końcu baterii. Ponieważ wszystkie grupy poddano identycznej procedurze, porównania międzygrupowe pozostają oczywiście zasadne. Warto jednak zaznaczyć, że testy takie jak FST silnie aktywują układ stresu i mogą wpływać na późniejsze zachowania, dlatego aktywność lokomotoryczna oceniana po zakończeniu całej baterii testów nie musi w pełni odzwierciedlać bazowego (spoczynkowego) poziomu aktywności zwierząt. Krótkie uzasadnienie przyjętej kolejności lub doprecyzowanie zakresu interpretacji tego pomiaru dodatkowo zwiększyłoby przejrzystość metodologiczną pracy.
6. W części analiz behawioralnych liczebność grup wynosiła  $n = 5-9$ . Biorąc pod uwagę znaną zmienność modeli przewlekłego stresu oraz testów takich jak SPT, TST czy FST, dolny zakres liczebności ( $n = 5$ ) znajduje się na granicy akceptowalności dla uzyskania stabilnych i powtarzalnych efektów. W pracy nie znalazłam formalnego uzasadnienia doboru liczebności grup ani odniesienia do mocy statystycznej analiz. Krótkie omówienie tych kwestii zwiększyłoby przejrzystość metodologiczną i ułatwiło ocenę wiarygodności uzyskanych wyników.
7. Autorka prezentuje dane w postaci średnia  $\pm$  SEM, uzupełniając wykresy o wartości indywidualne, co jest rozwiązaniem czytelnym i powszechnie stosowanym w badaniach eksperymentalnych. Warto jednak pamiętać, że SEM informuje o precyzji estymacji średniej, natomiast nie odzwierciedla rzeczywistej zmienności biologicznej w obrębie grup. Z tego względu rozważenie równoległego podania odchylenia standardowego (SD), przynajmniej w materiałach uzupełniających, mogłoby dodatkowo ułatwić ocenę heterogeniczności odpowiedzi i pełniejszą interpretację uzyskanych efektów.

8. W teście NORT zastosowano powszechnie używany wskaźnik względnego czasu eksploracji obiektu nowego [ $\text{novel}/(\text{novel}+\text{familiar}) \times 100\%$ ], będący standardową miarą pamięci rozpoznawczej. Należy jednak zauważyć, że parametr ten - jako wskaźnik względny - może być wrażliwy na zmiany ogólnego poziomu eksploracji, niezależnie od aktywności lokomotorycznej sensu stricto. Uzupełnienie analizy o całkowity czas eksploracji obiektów (novel + familiar) lub krótkie odniesienie do tego aspektu w interpretacji wyników dodatkowo zwiększyłoby przejrzystość i interpretacyjną jednoznaczność danych.
9. W pracy analizowana jest kora przedczołowa, jednak sposób jej izolacji nie został szczegółowo opisany. W praktyce laboratoryjnej pobranie tego obszaru często obejmuje szeroko rozumiany przedni fragment kory, zawierający kilka podregionów. Doprecyzowanie, czy analizowany materiał obejmował medialną korę przedczołową, czy też szerszy obszar kory czołowej, zwiększyłoby jednoznaczność interpretacji wyników oraz ich porównywalność z innymi badaniami.

Wymienione wyżej uwagi nie wpływają na moją ogólnie pozytywną ocenę recenzowanej rozprawy. Przedłożona do recenzji praca prezentuje wysoki poziom merytoryczny, a uzyskane wyniki wnoszą istotny wkład w zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw szybkiego działania przeciwdepresyjnego oraz regulacji natroju. Praca porusza aktualną i istotną problematykę badawczą, a uzyskane dane mogą w przyszłości przyczynić się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych w leczeniu depresji.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr Yany Babilii do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny rozprawy, aktualność i znaczenie poruszanej problematyki oraz staranność w zaplanowaniu i analizie badań, wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej.