



Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Kobus

pt. „Prenatalne czynniki ryzyka migreny”

Podstawa opracowania recenzji

Podstawą opracowania recenzji jest pismo Przewodniczącej Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne, prof. dr.hab. Agnieszki Marczak z dnia 27.09.2022 roku w sprawie powierzenia mi obowiązków recenzenta rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Kobus, ubiegającej się o stopień doktora nauk biologicznych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Ogólna charakterystyka rozprawy

Praca doktorska mgr Magdaleny Kobus została wykonana w Katedrze Antropologii Instytutu Ekologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego w ramach Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich (projekt InterDOC-START). Promotorem pracy w dyscyplinie nauki biologiczne jest prof. dr hab. Elżbieta Żądzińska z Katedry Antropologii Uniwersytetu Łódzkiego, natomiast funkcję promotora w dyscyplinie nauki medyczne pełni prof. dr hab. Bogusław Antoszewski z II Katedry Chirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Otrzymana do recenzji rozprawa doktorska mgr Magdaleny Kobus ma formę powiązanego tematycznie cyklu prac, na który składają się dwa oryginalne, opublikowane artykuły naukowe oraz jedna praca w postaci manuskryptu, mająca status wysłanej do czasopisma. Dwie prace wchodzące w skład cyklu, opublikowano w znanych i poczytnych czasopismach naukowych. Pierwsza praca ukazała się w 2021 roku w czasopiśmie *The Journal of Headache and Pain* (100 pkt. MEiN, IF=8,588)), druga natomiast w 2022 roku na łamach czasopisma *Brain Sciences* (100 pkt. MEiN, IF=3,333). Trzecia praca, mająca formę manuskryptu, została wysłana do czasopisma *BMC*

Pregnancy & Childbirth (100 pkt. MEiN, IF=3,105) i w czasie przygotowania recenzji nie posiadam informacji o tym, czy praca została zaakceptowana do publikacji. Wybór czasopism, w których ukazały się prace stanowiące rozprawę doktorską, odzwierciedla dojrzałość naukową Kandydatki, świadcząca o umiejętności publikowania wyników badań w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, posiadających wysoki współczynnik wpływu (*impact factor*).

Wszystkie prace zostały opublikowane we współautorstwie, a łączna liczba autorów w każdej z prac wynosi 6. We wszystkich pracach mgr Magdalena Kobus jest pierwszym i zarazem korespondencyjnym autorem. Zgodnie z oświadczeniem złożonym przez wszystkich współautorów, szacunkowy udział Kandydatki w powstaniu każdej z prac wyniósł 60%. Osobisty wkład mgr Kobus polegał na: uzyskaniu formalnych zgód od uczestników badania, zebraniu materiału badawczego, analizie i interpretacji danych, przygotowaniu pierwszej oraz, po uwzględnieniu uwag i wskazówek recenzentów oraz współautorów, także finalnej wersji prac. Wiodąca rola Kandydatki w powstanie recenzowanego cyklu prac jest zatem oczywista i nie budzi wątpliwości.

W przygotowanym przez mgr Magdalenę Kobus manuskrypcie liczącym 58 stron, omówiono w syntetyczny i interesujący sposób m.in. podłoże oraz mechanizm migreny, klasyfikację migrenowych bólów głowy oraz wybrane czynniki ryzyka wystąpienia tego schorzenia. Pozwoliło to Autorce rozprawy na sformułowanie celu pracy, prezentację grupy badanej i zastosowanych metod oraz na omówienie najważniejszych rezultatów przeprowadzonych badań i wynikających z nich wniosków.

Szczegółowa ocena rozprawy

Okres prenatalny stanowi krytyczny etap w rozwoju osobniczym człowieka. Badania epidemiologiczne i kliniczne świadczą o tym, że nieprawidłowy przebieg najwcześniejszych etapów ontogenezy w zasadniczy sposób determinuje stan zdrowia i prowadzi do wystąpienia wielu schorzeń w wieku dorosłym. I tak np. niedożywienie w okresie wewnątrzmacicznym jest istotnym czynnikiem rozwoju cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych. Z kolei wewnątrzmaciczna ekspozycja na estrogeny środowiskowe jest wiązana z niektórymi przypadkami niepłodności u mężczyzn. Można mnożyć kolejne przykłady potwierdzające istnienie związku pomiędzy jakością okresu wewnątrzmacicznego, a wieloma schorzeniami o złożonej etiologii. Do takich schorzeń o wieloczynnikowej i nie do końca poznanym podłożu należy również migrena. Wysoki, bo sięgający prawie 15% odsetek światowej populacji doświadczającej ataków migreny świadczy o tym, że schorzenie to stanowi poważny problem medyczny i społeczny. Poznanie czynników ryzyka migreny, którego podjęła się mgr Magdalena Kobus, uważam więc za ważny i potrzebny kierunek prowadzenia badań.

W swoich badaniach Doktorantka skupiła się na ocenie związku między wybranymi czynnikami wyznaczającymi jakość przebiegu okresu wewnątrzmacicznego, a występowaniem migreny w życiu dorosłym. Grupę badaną stanowiły osoby w wieku dorosłym ze zdiagnozowaną i leczoną migreną. Informacje na temat przebiegu okresu wewnątrzmacicznego badanych osób pozyskano w oparciu o badania kwestionariuszowe i pomiarowe. Wyniki stosunkowo krótkiej ankiety autorskiej pozwoliły na ocenę jakości środowiska wewnątrzmacicznego badanych osób, w oparciu m.in. o informacje na temat stosowania używek przez ich matki w czasie ciąży oraz doświadczanie przez nie silnego stresu w tym okresie. U każdego badanego wykonano pomiary pigmentacji skóry, pozwalające na ocenę wskaźnika melaniny i wskaźnika rumienia, a także długości palca II i IV lewej i prawej ręki, na podstawie których obliczono wskaźnik palcowy 2D:4D. Zasadniczy cel rozprawy Kandydatka ujęła w trzy zadania badawcze i każdemu z nich poświęciła odrębną publikację.

Cykl prac stanowiących rozprawę doktorską otwiera praca: Kobus M. et al. **The impact of exposure to tobacco smoking in foetal life in migraine: a case-control study.** *BMC Pregnancy & Childbirth* (w recenzji), w której Doktorantka oceniła wpływ palenia papierosów oraz doświadczanego stresu przez kobiety w czasie ciąży na ryzyko wystąpienia migreny u ich dzieci w wieku dorosłym. Uzyskane wyniki potwierdziły, że zakłócenie środowiska śródmacicznego przez nałóg nikotynowy matki, skutkuje zaburzeniem stanu zdrowia u potomstwa. W tym przypadku – palenie papierosów przez kobiety ciężarne niemal 4-krotnie zwiększało ryzyko doświadczania ataków migreny przez ich dzieci w wieku dorosłym. W pracy potwierdzono również rodzinne uwarunkowanie występowania migreny.

W kolejnej pracy: Kobus M. et al. (2021) **Prenatal oestrogen-testosterone balance as a risk factor of migraine in adults.** *The Journal of Headache and Pain*, DOI: [org/10.1186/s10194-021-01326-3](https://doi.org/10.1186/s10194-021-01326-3), potwierdzono związek pomiędzy wewnątrzmaciczną ekspozycją płodu na steroidy płciowe, ocenioną w oparciu o wartości wskaźnika palcowego, a występowaniem migreny u osób w wieku dorosłym. Co szczególnie interesujące, przeprowadzone badania wykazały nieco inny mechanizm tego zjawiska u mężczyzn oraz kobiet doświadczających ataków migreny. Otóż, u mężczyzn występowanie migreny w wieku dorosłym było związane ze zwiększoną ekspozycją na estrogeny w okresie płodowym, natomiast u kobiet - z narażeniem na zwiększone stężenie testosteronu.

W zamykającej recenzowany cykl pracy: Kobus M. et al. (2022) **Risk of migraine in Europeans with low melanin levels – a population based case-control study.** *Brain Sciences*, DOI: doi.org/10.3390/brainsci12050620, dokonano interesującej próby wyjaśnienia powiązań między fenotypem pigmentacyjnym skóry, a ryzykiem występowania migreny. Autorka rozprawy udowodniła, że osoby jaśniej pigmentowane, a więc z niskim poziomem melaniny, mają znacznie, bo ponad 3-krotne podwyższone ryzyko wystąpienia ataków migreny.

Należy podkreślić, że w każdej z ocenianych prac stanowiących rozprawę, mgr Magdalena Kobus wykazała się doskonałym teoretycznym przygotowaniem, w pełni uzasadniając potrzebę podjęcia przeprowadzonych przez Nią badań. Cele badań zostały jasno i klarownie sformułowane. Zarówno grupa badana, jak i zastosowane metody pozwoliły na zrealizowanie założonych celów rozprawy doktorskiej. Każda praca zawiera rzetelną interpretację uzyskanych wyników na tle badań innych autorów. Doktorantka wykazała się świetnym odczytaniem, sięgając do aktualnego i właściwie dobranej do tematyki rozprawy piśmiennictwa. Sformułowane wnioski są klarowne i dobrze korespondują z celami dysertacji.

Rezultaty badań przeprowadzonych przez mgr Magdalenę Kobus mają niewątpliwą wartość poznawczą, dostarczając nowych informacji na temat związku między przebiegiem okresu wewnątrzmacicznego, a ryzykiem migreny w okresie postnatalnym. Kandydatka miała utrudnione zadanie, gdyż swoje badania prowadziła w grupie osób dorosłych, których wiedza odnosząca się do ich okresu przedurodzeniowego była ograniczona. W tej sytuacji dobrym pomysłem było zastosowanie innych parametrów, w sposób pośredni określających jakość środowiska wewnątrzmacicznego, tj. wskaźnik palcowy oraz fenotyp pigmentacyjny skóry. Dzięki takiemu podejściu, praca doktorska mgr Kobus doskonale wpisuje się w nurt aktualnie prowadzonych, interdyscyplinarnych badań, których celem jest wnikliwe poznanie różnorodnych czynników ryzyka chorób o charakterze przewlekłym. Uważam, że oprócz wartości poznawczych, rezultaty badań przeprowadzonych przez Kandydatkę posiadają również istotny walor aplikacyjny, mogą bowiem ułatwić wczesną profilaktykę migreny.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Kobus prowadzi do sformułowania dwóch uwag, które nie umniejszają mojej pozytywnej oceny pracy:

1. Z uwagi na zaawansowany wiek badanych i związane z nim ryzyko niedostatecznej wiedzy dotyczącej ich okresu prenatalnego/okołoporodowego, Autorka rozprawy nie ujęła w ankiecie pytań dotyczących parametrów urodzeniowych oraz wieku ciążowego. Czyniąc to mgr Magdalena Kobus najpewniej uniknęła błędów interpretacyjnych, ale jednocześnie zrezygnowała z najbardziej wiarygodnych parametrów jakości środowiska wewnątrzmacicznego. Wartościowym parametrem szacującym jakość środowiska wewnątrzmacicznego jest również liczba dzieci urodzonych z jednej ciąży. Kandydatka wspomina zresztą o tym w jednej z prac, przytaczając dane, iż wśród osób z migreną stosunkowo często spotyka się osoby urodzone z ciąży mnogiej. Warto zatem ten parametr, nieobarczony błędem pamięci, uwzględnić w ewentualnej kontynuacji badań z tego zakresu.
2. Kryterium włączenia do udziału w projekcie, obok rozpoznanej migreny, był brak chorób skóry, zarówno tych o podłożu autoimmunologicznym, jak i nowotworowym. Czy u badanych osób kontrolowano również występowanie innych schorzeń o charakterze

przewlekłym, np. innych chorób z autoagresji? W etiologii niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym (np. choroba Hashimoto, stwardnienie rozsiane) wskazuje się również zaburzenie prenatalnego stężenia hormonów płciowych, o czym świadczą wyniki badań wykorzystujące predykcijną rolę wskaźnika 2D:4D.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Magdaleny Kobus jest oryginalnym rozwiązaniem problemu badawczego i stanowi istotny wkład w postęp wiedzy. Autorka rozprawy wykazała się wiedzą i umiejętnościami wymaganymi do uzyskania stopnia doktora nauk biologicznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. W zawiązku z tym, wnioskuję do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki biologiczne o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Kobus do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Wioletta Murawska

