



Kraków 12.05.2022

Prof. dr hab. Maria Kapiszewska

Kierownik Katedry Nutrigenomiki

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk o zdrowiu, zatytułowanej:

„Uczucie wstrętu a poziom progesteronu u kobiet – testowanie hipotezy profilaktyki wyrównawczo-behawioralnej

Autor pracy: mgr Karolina Miłkowska

Promotor: prof. dr hab. Grażyna Jasińska

Promotor pomocniczy: dr Andrzej Galbarczyk

Zagrożenia funkcji reprodukcyjnych np. przez infekcje pozostają pod szczególnie silną presją ewolucyjną, skutkując powstaniem wyrafinowanego fizjologicznego mechanizmu, który wykrywa i mobilizuje obronę przed patogenami (układ immunologiczny). Praca takiego układu jest jednak bardzo kosztownym energetycznie rozwiązaniem. Tym kosztowniejszym, im więcej jest błędnych rozpoznań. A zatem w ramach ograniczenia kosztów, jak piszą Mark Scheller i Justin Park, ewolucja doprowadziła do powstania dodatkowego mechanizmu, który pełni pierwszą, wstępną linię obrony przed patogenami jeszcze zanim dostaną się one do organizmu i nazwali go *behawioralnym układem immunologicznym*. Obecność patogenu rejestrowana przez ten układ wyzwała adaptacyjną reakcję psychologiczną np. wstręt, ograniczając tym samym kontakt z patogenem. Oznacza to, że nawet sama percepcja wzrokowa na wizualne sygnały patogenów środowiskowych, oprócz zwiększonego uczucia wstrętu, stymuluje układ immunologiczny do bardziej agresywnej obrony. Ogromną rolę odgrywają poza wizualnymi także smakowe, czy węchowe sygnały. Hipoteza profilaktyki wyrównawczo-behawioralnej

zakłada, że obecność infekcji w środowisku wyzwała mechanizmy psychologiczne pozwalające na ich rozpoznania a tym samym generuje profilaktyczne zachowania, w szczególności przez osoby o obniżonej odporności immunologicznej. Szczególnym przykładem takich profilaktycznych zachowań cechują się kobiety w okresach immunomodulacji reprodukcyjnej, jakie ma miejsce w fazie lutealnej w związku z podniesionym stężeniem progesteronu. Hormon ten osłabia system odpornościowy kobiety, tak aby w przypadku zapłodnienia układ immunologiczny nie atakował płodu mającego obce dla matki antygeny zgodności tkankowej ojca. Okres ten, zgodnie z testowaną hipotezą powinno cechować szczególnie wzmożone zachowania profilaktyczne.

To krótkie wprowadzenie do badań, jakie przeprowadzone zostały w ramach rozprawy doktorskiej pani mgr Karoliny Miłkowskiej, pokazują rozległość obszaru wiedzy z jakim przyszło się jej zmagać, podczas próby rzetelnego przetestowania wspomnianej hipotezy profilaktyki wyrównawczo-behawioralnej.

Celem przeprowadzonych przez Doktorantkę badań w ramach testowania w/w hipotezy jest zatem sprawdzenie, czy osłabiony układ immunologiczny w wyniku działania podniesionego stężenia progesteronu w fazie lutealnej cyklu menstruacyjnego wpływa na uruchomienie adaptacyjnej odpowiedzi psychologicznej, jaką jest wstręt. Wykorzystywanym narzędziem są ankiety i kwestionariusze a przeprowadzone analizy statystyczne zarówno międzygrupowe, jak i wewnątrzgrupowe szacując istotność tych zależności zostały opublikowane w dwóch pracach.

Dodatkowy cel pracy, zwieńczony kolejną publikacją zakładał, że już samo nasilenie obecności patogenów w środowisku (COVID-19), bez związku z modulacją immunologiczną jest w stanie wywołać taką psychologiczną odpowiedź, jak wstręt.

Rozprawa doktorska zachowuje tradycyjny układ a zatem rozpoczyna ją „Spis skrótów”, „Streszczenie” w języku angielskim i polskim, „Wstęp teoretyczny”, w którym znajduje się opis hipotezy profilaktyki wyrównawczo-behawioralnej, charakterystyka uczucia wstrętu oraz czynniki, które wpływają na jego poziom oraz obszerny opis badań testujących główną hipotezę. „Wstęp” jest w dużej mierze skróconą wersją artykułu przeglądowego opublikowanego przez Doktorantkę w czasopiśmie KOSMOS.

Kolejnym punktem rozprawy jest pełny bibliograficzny opis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.

Opis wyników z zamieszczonych publikacji, „Dyskusja” a także możliwe „Praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników” są kolejnymi rozdziałami. „Wnioski” i „Piśmiennictwo” kończą formalną część rozprawy.

Kopie wszystkich artykułów zostały dołączone do rozprawy.

Opublikowane prace

W skład przedstawionej rozprawy doktorskiej wchodzi zatem cykl 3 monotematycznych oryginalnych prac, w których doktorantka jest pierwszą autorką. Niżej wymienione prace opublikowano w uznanych recenzowanych międzynarodowych czasopismach naukowych posiadających łączny Impact Factor 6,692:

1. Miłkowska, K., Galbarczyk, A., Jasińska, G. (2019) Disgust sensitivity in relation to menstrual cycle phase in women with and without an infection. *American Journal of Human Biology*, 31, e23233
2. Miłkowska, K., Galbarczyk, A., Klimek, M., Zabłocka-Słowińska, K., Jasińska, G. (2021). Pathogen disgust, but not moral disgust, changes cross the menstrual cycle. *Evolution and Human Behavior*, ISSN 1090-5138
3. Miłkowska, K., Galbarczyk, A., Mijas, M., Jasińska, G. (2021). Disgust sensitivity among women during the COVID-19 outbreak. *Frontiers Psychology*, 12, 622634,

Tematyka dwóch pierwszych prezentowanych prac analizuje wyniki ściśle związane z tytułem rozprawy doktorskiej. Trzecia ma raczej charakter psychologiczno-behawioralny i chociaż nie odpowiada ściśle tytułowi pracy, to jest zgodna z wyznaczonymi celami badawczymi. Ponadto, w zestawieniu publikacji zaliczonych do rozprawy doktorskiej umieszczony został także artykuł przeglądowy, który opisuje aktualny stan wiedzy w badanych obszarze:

4. Miłkowska, K., (2019) Wpływ progesteronu na przejawianie prozdrowotnych zachowań kobit – hipoteza profilaktyki wyrównawczo behawioralnej. *KOSMOS Problemy Nauk Biologicznych Tom 68, nr.1*

Praca opublikowana w „Frontiers in Psychology” została nagrodzona nagrodą wydawcy.

Warto podkreślić, że wkład merytoryczny Doktorantki w przedstawionych publikacjach dotyczy zarówno koncepcji i projektu pracy, opracowania metodologii, zebrania danych i ich opracowania, jak również opracowania manuskryptu. Na podstawie załączonych oświadczeń określających udział Doktorantki a także udział współautorów w przygotowaniu poszczególnych prac można stwierdzić, że jest to samodzielna praca (70%), chociaż prowadzona w zespole, dobrze zaplanowana i przeprowadzona pomimo trudnego okresu, w którym przyszło wykonywać badania (pandemia). Jakość opublikowanych prac potwierdzili już recenzenci czasopism, w których prace zostały opublikowane.

Wszystkie wyżej wymienione elementy dorobku spełniają kryteria związane z wymaganiami stawianymi rozprawie doktorskiej przedstawionej do recenzji, a także z nawiązką spełniają wymagania ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 r.

I tak:

„Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie nauk o zdrowiu oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej (Art. 187. 1).

Równocześnie fakt opublikowania wyników rozprawy doktorskiej w recenzowanych, prestiżowych czasopismach świadczy o tym, że *„Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (Art. 187. 2.)*

W pełni podzielając opinię recenzentów czasopism, w których opublikowane zostały prace przez Doktorantkę, ograniczę się do uwag dotyczących testowanych przez nią hipotez oraz do własnych przemyśleń na temat przedmiotu prowadzonych badań.

Uwagi, które nasunęły mi się zapoznając się z tą hipotezą, a do których chciałabym, aby ustosunkowała się Doktorantka, są następujące:

- a) większość znanych mi badań pokazujących mechanizmy immunomodulacji przez progesteron albo dotyczą kobiet w ciąży (wielokrotnie wyższe stężenie hormonu), albo prowadzone są *in vitro*, w których nawet tzw. niskie stężenia to 100-400 nM jest wielokrotnie wyższe niż w fazie lutealnej; czy istotnie progesteron w stężeniach tak niskich jak w fazie lutealnej, jeśli nie doszło do zapłodnienia, może aż tak drastycznie wpływać na osłabienie odpowiedzi układu immunologicznego? Czy takie antyzapalne działanie progesteronu nie wpływałoby na wzrost wrażliwości na infekcje w fazie lutetalnej w każdym cyklu menstruacyjnym? Czy znane są prace pokazujące taką zależność?
- b) progesteron lub progestin jest składnikiem środków antykoncepcyjnych o dobrze opisanym mechanizmie antyzapalnym (Olivia J. Hall i Sabra L. Klein); może warto porównać badane reakcje wstrętu u kobiet stosujących i nie stosujących tych środków
- c) podobnie porównanie nasilenia wstrętu u kobiet stosujących HTZ (progestin jest także składową) i jej nie stosujących, mogłoby pomóc wyjaśnić rozbieżności w publikowanych wynikach badających hipotezę profilaktyki wyrównawczobehawioralnej;
- d) zmiany hormonalne u kobiet w wieku reprodukcyjnym dotyczą nie tylko zmian progesteronu ale także estrogenów, który w równym stopniu moduluje układ immunologiczny. Czy zmieniający się współczynnik estradiolu do progesteronu nie byłby lepszym wskaźnikiem?
- e) jedną ze wskazówek do dalszych badań wymienianych przez Doktorantkę jest poszerzenie grupy badawczej o kobiety w ciąży. Może zamiast progesteronu lepszym korelatem w takich badaniach byłoby oznaczanie gonadotropiny kosmówkowej? Wiele prac wskazuje na to, że to właśnie ona (poza innymi funkcjami) osłabia reakcje układu

immunologicznego matki, nie dopuszczając do niszczącego działania reakcji zapalnych towarzyszących implantacji zarodka i pełniąc ochronną rolę przed odrzuceniem maczynym, związanym z niezgodnością immunologiczną pochodzącą od ojca.

- f) a może badaniami objąć kobiety przed i w okresie menopauzy, tym samym badając rolę zarówno estradiolu, jak i progesteronu i konfrontując ją z sytuacją, kiedy hormony nie odgrywają już roli? Takie sugestie znajdujemy także w Dyskusji w podrozdziale „Wskazania dla dalszych badań”. Wyjaśnienia wymaga jedynie umieszczone tam zdanie, że powtórzone pomiary mają się odbywać u tych kobiet „na początku i końcu miesiąca”.

Druga część badań obejmujących rozprawę doktorską dotyczy zjawiska nasilenia wstrętu w sytuacji, kiedy poziom patogenu w środowisku jest znacznie podwyższony, czyli np. w okresie pandemii COVID-19. Sam pomysł jest niezwykle interesujący, zwłaszcza że pozwala wykorzystać kolejny raz uzyskane wcześniej wyniki (w roku 2017) z badaniami przeprowadzonymi w okresie pandemii. Tym razem Doktorantki nie interesują potencjalne różnice we wrażliwości między fazami cyklu menstruacyjnego, a jedynie porównanie nasilenia wstrętu przed i w okresie pandemii COVID-19. Wynik tych badań wydaje się być zgodny z oczekiwaniami. W okresie nasilenia liczby patogenów w otoczeniu poziom wstrętu jest wyższy. Czy badania te, zdaniem Doktorantki także testują hipotezę profilaktyki wyrównawczo-behawioralną? Czy sama zwiększona obecność patogenów w środowisku lub raczej świadomość ich obecności jest czynnikiem immunomodulującym?

Przyglądając się badaniom w okresie pandemii, nie mogę oprzeć się wrażeniu, że czynnikiem, który najbardziej waży na uzyskanych w tym badaniu wynikach, jest rola mediów. W obserwowanych przez Doktorantkę reakcjach wzmożenia wstrętu w okresie pandemii niewątpliwie przekaz medialny odegrał ogromną o ile nie decydującą rolę. Niewątpliwie to on intensyfikował indywidualne i zbiorowe emocje, tworzył w głowach odbiorców uczucia ciągłego osaczenia, kreował uczucia zagrożenia, któremu można było tylko zapobiec odgradzając się maseczką, unikając kontaktów z innymi, czy nieustająco myjąc ręce. A zatem miał wzmacniać uczucie wstrętu. Chciałoby się powiedzieć, na szczęście.

Kolejne pytanie dotyczy narzędzia zastosowanego do badań. Prowadzenie badań wykorzystując Facebook ma swoje wady i zalety. Umożliwia dotarcie do dużej grupy respondentów i znacznie obniża koszt badania. Chętnie usłyszałabym jakie wady tego narzędzia Doktorantka zaobserwowała.

I ostatnia uwaga. Mam nadzieję, że Doktorantka zebrała także dane dotyczące faz cyklu menstruacyjnego w okresie pandemii, które w przyszłości pozwolą skonfrontować wpływ czynnika, jakim jest udział hormonów, z siłą oddziaływań medialnych (propagandowych czy może lepiej edukacyjnych) na poziom indukowanego uczucia wstrętu.

Podsumowując, zaprezentowana praca doktorska stanowi oryginalne, autorskie rozwiązanie problemu naukowego. Jeszcze raz podkreślam, że tym samym spełnione zostały warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i w związku z tym

zwracam się do Rady Wydziału Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Doktorantki, Pani mgr Karoliny Miłkowskiej, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Maria Kapiszewska