



**WYDZIAŁ BIOLOGII  
i OCHRONY  
ŚRODOWISKA**

Uniwersytet Łódzki

Prof. dr hab. Wanda Małgorzata Krajewska  
Katedra Cytobiochemii UŁ

**Recenzja**

**pracy doktorskiej mgr inż. Krystyny Gillner**

**pt. *Ocena poziomu wiedzy w zakresie suplementacji kwasem foliowym  
w profilaktyce wad cewy nerwowej***

Rozprawa doktorska mgr inż. Krystyny Gillner jest liczącą ponad 170 stron maszynopisu oceną stanu wiedzy odnośnie do zaburzeń rozwoju płodowego, prowadzących do wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. Dysertacja ma charakter pracy empirycznej i dotyczy suplementacji kwasem foliowym w profilaktyce wad cewy nerwowej.

Przyczyny zaburzeń rozwoju embrionalnego i mechanizmy powstawania wad wrodzonych u dzieci mogą być wielorakie i dotyczyć różnych etapów embriogenezy. Wady pojawiające się w pierwszych tygodniach ciąży są szczególnie poważne, gdyż skutkują zaburzeniami strukturalnymi w obrębie narządu. Wady cewy nerwowej, obok wad serca, należą do najczęściej odnotowywanych wrodzonych wad rozwojowych u płodu. Prawidłowe zamknięcie cewy nerwowej jest najistotniejszym i niezbędnym warunkiem prawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki badań wskazują, że jednym z kluczowych czynników, poza uwarunkowaniami genetycznymi, jest kwas foliowy, który jest prekursorem koenzymu uczestniczącego w reakcjach metylacji i przenoszenia grup jednowęglowych i w konsekwencji w szeroko pojętym metabolizmie komórkowym. Sugeruje się, że niski poziom kwasu foliowego, czego wynikiem jest między innymi podwyższenie poziomu homocysteiny, prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej. Jak wykazują wyniki badań suplementacja diety kwasem foliowym we wczesnej ciąży wpływa na ograniczenie występowania wrodzonych wad rozwojowych u dzieci. Z danych opublikowanych w 2018 roku (Garrett i Bailey, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; Kancherla, *Birth Defects Res.*) wynika,

że program wzbogacania żywności, głównie mąki i innych produktów zbożowych, kwasem foliowym w wielu krajach, w tym w Polsce, nie ma statusu obowiązującego. W prezentowanej pracy podjęto więc niezwykle istotną tematykę badawczą.

W strukturze pracy wyodrębniono część teoretyczną liczącą 58 stron oraz metodologiczną i empiryczną, które wraz z podsumowaniem badań zawarte są na 74 stronach. Część teoretyczna jest spójna, logiczna w formie i bogata w treść, stanowiąc bardzo dobre wprowadzenie do przeprowadzonych badań. Przedstawiono w niej zagadnienia dotyczące złożoności, przebiegu i krytycznych etapów embriogenezy, znaczenia kwasu foliowego dla prawidłowego rozwoju układu nerwowego w okresie embrionalnym, patogenezy zaburzeń rozwojowych układu nerwowego oraz diagnostyki i leczenia wad anatomicznych układu nerwowego u płodu, a także programów profilaktyki wad cewy nerwowej w Polsce i na świecie. Tekst uzupełnia 15 poglądowych rycin.

Po lekturze wstępu teoretycznego nasuwa się pytanie czy główną przyczyną niedoboru kwasu foliowego są zaburzenia jego wchłaniania czy też metabolizmu. Czy w przypadku wad cewy nerwowej, w świetle dotychczasowych wyników badań, częściej obserwuje się obecność przeciwciał przeciwko receptorom kwasu foliowego czy też polimorfizm genu reduktazy tetrahydrofolianowej (*MTHFR*).

Ponadto czy zidentyfikowano, które polimorfizmy genu reduktazy *MTHFR* obniżają funkcję kodowanego enzymu w przypadku wad cewy nerwowej. Czy jest to transycja C677T czy też transwersja A1298C. Pytanie wynika z faktu, że w pracy odwołano się do artykułu dotyczącego polimorfizmu genu *MTHFR* w chłoniaku (poz. 29 piśmiennictwa).

Rozdział metodologiczny zawiera opis badań, charakterystykę grup i zastosowanych narzędzi badawczych. Badania przeprowadzono w dwóch grupach, tj. w grupie 300 rodziców i opiekunów dzieci niepełnosprawnych ze zróżnicowanymi wrodzonymi wadami rozwojowymi z Ośrodka Rehabilitacyjno-Edukacyjnego dla Dzieci i Młodzieży Niepełnosprawnej w Rusinowicach oraz w grupie 100 bezdzietnych studentek pedagogiki Wydziału Zamiejscowego w Wodzisławiu Śląskim Akademii Humanistyczno-Ekonomicznej w Łodzi. Narzędziem badawczym były autorskie kwestionariusze ankiety. Dobór celowy grup badawczych jest uzasadniony, próba uczestników badania dobrze scharakteryzowana, a zbiór pytań zawartych w kwestionariuszu ankiety prawidłowy. Zgodnie ze współczesnymi standardami metodologicznymi, wskazanym byłoby, aby liczebność próby została określona *a priori* na podstawie analizy mocy statystycznej. Nie znajdują również uzasadnienia dla zróżnicowania przedziałów wiekowych w badanych grupach, tj. 18-30, 31-40, powyżej 40 lat w pierwszej grupie; 19-25, 26-35, 36-45 w drugiej grupie (Tabela 1 vs str. 81), a także w obrębie grupy pierwszej (Tabela 1 vs Wykres 7).

Problem badawczy dotyczył sześciu kwestii mających na celu:

- przedstawienie klinicznych i społecznych następstw wad cewy nerwowej,
- wykazanie poziomu suplementacji diety kwasem foliowym przez przyszłe matki oraz jego wpływu na ograniczenie występowania wad wrodzonych u potomstwa,
- określenie poziomu wiedzy rodziców i opiekunów dzieci niepełnosprawnych oraz osób w wieku prokreacyjnym w zakresie profilaktyki wad cewy nerwowej,
- wskazanie podstawowych źródeł czerpania informacji przez badane grupy na temat profilaktyki wad wrodzonych u dzieci,
- wykazanie zasadności wprowadzenia jako rutynowych badań oznaczania poziomu kwasu foliowego u młodych kobiet,
- uzasadnienie konieczności poszerzenia edukacji w zakresie szeroko rozumianej profilaktyki wrodzonych wad rozwojowych u dzieci.

Część empiryczna pracy jest rzetelnie opracowana. W obrębie każdej z badanych grup, a następnie w zakresie określonych istotnych danych pomiędzy grupami przeprowadzona została analiza statystyczna. Wyniki badań własnych Autorka przedstawiła na 23 wykresach i zawarła w jednej tabeli, omawiając poszczególne zależności i analizowane parametry. Uzyskane wyniki przedyskutowane zostały w świetle danych i prawidłowości wynikających z badań własnych i literatury przedmiotu. Dyskusja świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu będącego przedmiotem pracy. Przeprowadzona została w sposób logiczny porządkując tak wiele zgromadzonych danych.

Do najważniejszych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań należy wykazanie, że poziom wiedzy na temat profilaktyki i konieczności suplementacji diety kwasem foliowym w okresie prokreacji i podczas ciąży jest niezadowalający, niższy w społecznościach wiejskich niż miejskich. Wskazuje to na potrzebę poszukiwania nowych metod edukacji prozdrowotnej i uświadamiania wybranych grup społecznych. Chociaż przeprowadzone badania nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie, że suplementacja kwasu foliowego przez matkę na etapie planowania ciąży uchroniłaby dziecko przed wystąpieniem wad cewy nerwowej, to w analizowanych przypadkach część zaistniałych wad mogłaby być co najmniej mniej obciążająca w skutkach, gdyby poziom kwasu foliowego w organizmie tych kobiet był uzupełniany.

Otwartym pozostaje jednak pytanie dotyczące skutków ubocznych, czy górnej granicy bezpiecznej dawki kwasu foliowego. Najnowsze prace dokumentują szkodliwe działanie syntetycznego kwasu foliowego przyjmowanego w dawkach przewyższających 1 mg na dobę.

Sugeruje się, że w przypadku obecności komórek nowotworowych syntetyczne witaminy z grupy B przyczyniają się do szybszego wzrostu i rozwoju nowotworów.

Nasuwa się więc pytanie o aktualny stan wiedzy odnośnie do przedawkowania kwasu foliowego w kontekście transformacji nowotworowej.

Wobec powyższego szczególnie istotna wydaje się nie tylko zalecana przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników suplementacja diety kobiety w ciąży kwasem foliowym, ale również obligatoryjne oznaczanie poziomu kwasu foliowego we krwi w celu ustalenia dawki. Dotyczyć to powinno nie tylko kobiet w ciąży, ale również kobiet w okresie prokreacji, co miałyby wymiar nie tylko leczniczy, ale i prewencyjny.

Kolejnym istotnym wnioskiem wynikającym bezpośrednio z przeprowadzonych badań jest konieczność rozszerzenia działań z zakresu profilaktyki okołociążowej i prewencji wad rozwojowych płodu w celu zminimalizowania ryzyka urodzeń dzieci z wadami wrodzonymi. Przedstawione w pracy analizy wskazują, że poziom wiedzy wśród młodych kobiet w zakresie profilaktyki wrodzonych wad rozwojowych u dzieci, jak i potencjalnych czynników odpowiedzialnych za ich występowanie jest bardzo niski. Jest to bez wątpienia wynik edukacji szkolnej, w której mimo wdrożenia w podstawie programowej dla wszystkich typów szkół edukacji zdrowotnej, brak jest przedmiotu dedykowanego *explicite* promocji zdrowia.

Jak mogłaby Doktorantka skomentować odpowiedź Ministerstwa Edukacji Narodowej na swoją petycję w wyższej wymienionej sprawie.

Zapewne właściwym podejściem mającym na celu podniesienie poziomu wiedzy z zakresu profilaktyki zdrowia mogłaby być również współpraca dedykowanych specjalistów z lokalnymi władzami czy fundacjami w ramach programów wojewódzkich i ogólnopolskich. Z uznaniem odnoszę się do działań już podjętych przez Doktorantkę w tym zakresie. Z inicjatywy mgr inż. Krystyny Gillner program zdrowia w gminie Pilchowice, zamieszkałej przez 11,5 tys. mieszkańców, rozszerzony został o profilaktykę okołociążową.

Z punktu widzenia formalnego praca przygotowana jest poprawnie. Zabrakło w niej jedynie wykazu stosowanych skrótów i symboli. Odwołania do liczącej 142 pozycje literatury przedmiotu obcojęzycznej i polskojęzycznej nie budzą zastrzeżeń. Praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim oraz zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na przeprowadzenie badań ankietowych. Załączone są również pisma zawierające zgodę Dyrektora Ośrodka Rehabilitacyjno-Edukacyjnego dla Dzieci i Młodzieży Niepełnosprawnej w Rusinowicach oraz Dziekana Wydziału Zamiejscowego w Wodzisławiu Śląskim Akademii Humanistyczno-Ekonomicznej w Łodzi na przeprowadzenie badania ankietowego wśród odpowiednio rodziców i opiekunów pensjonariuszy ośrodka oraz studentów uczelni.

Błędy językowe i edycyjne są nieliczne, np. stosowanie *ilość* do rzeczowników policzalnych czy rozwinięcie akronimu SAM na Rycinie 7. Pojawiają się również nieścisłości terminologiczne, wynikające zapewne ze skrótów myślowych, np. cyt. „Absorpcja folianów bywa zakłócana przez zaburzenie metaboliczne zwane polimorfizmem.” (str.19) czy określenie witaminy B9 / kwasu foliowego mianem pierwiastka (str. 18, 27).

#### Wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska mgr inż. Krystyny Gillner spełnia ustawowe wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora (art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595 z póź. zm.; Dz. U. z 21 czerwca 2016, poz. 882, tekst jednolity). Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie mgr Krystyny Gillner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



