

Nastavno-naukom ve u  
Hemijskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu

Na sednici Nastavno-naukog ve a Hemijskog fakulteta održanoj 11. juna 2015. godine određeni smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije Marije M. Ivić -Ivanković, diplomiranog farmaceuta, pod nazivom: „Status i funkcija vitamina D i C-3 -epimera 25-hidroksivitamina D<sub>3</sub> kod trudnica sa preeklampsijom i bez nje i kod novorođenadi”

Pošto smo podnetu disertaciju pregledali, podnosimo Nastavno-naukom ve u Hemijskog fakulteta sledeći:

## IZVEŠTAJ

### A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija Marije M. Ivić -Ivanković, napisana je na 186 strana A4 formata (prored 1.5) i sadrži 23 slike i 26 tabela. Rad obuhvata sledeća poglavlja: Uvod (3 strane), Pregled literature (56 strana), Materijal i metode (22 strane), Rezultati (50 strana), Diskusija (25 strana), Zaključak (3 strane), Literatura (27 strana, 465 citat) i Prilog (26 strana). Pored navedenog, disertacija sadrži Izvod na srpskom i engleskom jeziku (po četiri strane), Listu skraćenica i akronima, Sadržaj i Biografiju kandidata.

U Uvodu je opisan predmet istraživanja i istaknuti su ciljevi doktorske disertacije, koji se odnose na ispitivanje unosa i statusa vitamina D kod trudnica sa preeklampsijom i bez nje i kod njihovih novorođenadi, kao i određivanje udela C-3 -epimera u ukupnom 25(OH)D<sub>3</sub> (3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>), u odnosu na zdravstvene ishode majki i novorođenadi. Ukazano je na značaj vitamina D u trudnoći i na zdravstvene ishode trudnica i rast i razvoj novorođenadi, kao i moguću povezanost neadekvatnog statusa vitamina D i rizika za razvoj preeklampsije. Dodatno je istaknuta složenost odgovora na suplementaciju vitaminom D usled prisustva 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, nedavno detektovanog metabolita, koji je udeo u ukupnom sadržaju 25(OH)D povećan kod novorođenadi. Kako funkcija C-3 -epimera 25(OH)D<sub>3</sub> do danas nije poznata naglašena je važnost ispitivanja biološkog odgovora kostiju na izloženost endogenom i egzogenom izvoru 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> na animalnom modelu. Takođe je naglašen značaj određivanja nivoa 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> tokom prvih nedelja života i sagledavanje efekta 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> na rast kostiju beba rođenih iz fizioloških trudnoća i trudnoća sa komplikacijama kao što je preeklampsija.

Pregled literature obuhvata 11 celina. Najpre je opisan vitamin D, njegova endogena sinteza i egzogeni izvori, metabolizam i faktori koji utiču na regulaciju metabolizma vitamina D. U posebnoj celini sabrana su dosadašnja saznanja dobijena iz in vitro i in vivo studija o 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>. Zatim je dat pregled metoda za procenu unosa vitamina D, uključujući i opis procesa validacije upitnika za procenu unosa vitamina D. U sledećoj celini detaljno su opisane metode za procenu statusa vitamina D sa osvrtom na najnovije metode, koje omogućavaju određivanje nedavno detektovanog metabolita 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>. Takođe je dat pregled važećih preporuka za unos i status vitamina D za sve uzraste i opisane su posledice nedostatka vitamina D, sa posebnim osvrtom na posledice produženog nedostatka u trudnoći. Kao jedna od komplikacija u trudnoći izdvojena je i detaljno opisana preeklampsija, uključujući i patofiziološke mehanizme, faktore rizika, prevenciju i predviđanje preeklampsije, terapiju i profilaksu. U zasebnoj celini dat je detaljan pregled dosadašnjih istraživanja o povezanosti vitamina D i preeklampsije. Pored navedenog, opisan je i uticaj vitamina D na mineralizaciju kostiju i na koštanu masu, kao i na koji način je moguće proceniti strukturu kostiju i koštane mase.

Materijali i metode sadrže detaljan opis eksperimentalnih procedura i metoda primenjenih u okviru doktorske disertacije. U okviru opisa protokola svake od izvedenih humanih studija obuhva enih doktorskom disertacijom, dati su kriterijumi za uklju enje u esnika u studije, na in sakupljanja i uvanja uzoraka kao i priprema za analize. Dodatno je detaljno opisan protokol, na in pripreme dijeta ishrane i uslovi in vivo ispitivanja na animalnom modelu, kao i koriš ene procedure i metode pri proceni strukture, sastava i ja ine kostiju kod mladih pacova.

U delu Rezultati kandidatkinja je prikazala dobijene rezultate u etiri celine. U prvoj celini prikazani su rezultati validacije upitnika o u estalosti konzumiranja namirnica (WRH-FFQ) za procenu unosa vitamina D, dobijeni primenom metode trijada kojima je potvr en potencijal WRH-FFQ upitnika da adekvatno proceni unos vitamina D. Tako e su prikazani rezultati procene unosa vitamina D pomo u dva primenjena upitnika, kao i odre ivanjem statusa vitamina D kod mladih žena u reproduktivnom dobu u Srbiji, u zimskom periodu kada je endogena sinteza vitamina D minimalna.

U drugoj celini prikazani su rezultati statusa vitamina D kod trudnica sa preeklampsijom i bez nje i kod njihovih novoro en adi, u zimskom periodu u Srbiji kada je minimalna endogena sinteza vitamina D. Dodatno su prikazani rezultati procene unosa vitamina D primenom validiranog upitnika WRH-FFQ.

U slede oj celini prikazani su rezultati preliminarne studije, na malom broju (n=19) preveremno ro ene novoro en adi u Kanadi, zemlji u kojoj se namirnice oboga uju vitaminom D. Promene koncentracija metabolita vitamina D nakon suplementacije holekalciferolom, koje su pra ene tokom prvih 6 nedelja života, prikazane su za svu ispitanu novoro en ad. Tako e je ispitana povezanost mineralnog sadržaja i gustine lumbalnih pršljenova L1-4 u periodu procenjenog punog termina u odnosu na sadržaj koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> u krvi novoro en adi.

U poslednjoj celini prikazani su rezultati biološkog odgovora kostiju na 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>, odnosno rezultati pra enja zavisnosti promene telesne mase i biohemijskih parametara, kao i mineralne gustine femura i lumbalnog L3 pršljena od sadržaja endogenog i egzogenog 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> kod izloženih mladih Sprague Dawley pacova.

U delu Diskusija prodiskutovani su rezultati na na in koji prati ciljeve istaknute u Uvodu. U prvoj celini prikazani rezultati validacije WRH-FFQ upitnika upore eni su sa literarno dostupnim podacima za studije validacije upitnika za druge nutrijente, gde je primenjen metod trijada, jer je prema našim saznanjima ovo prvi upitnik za procenu unosa vitamina D koji je validiran metodom trijada. Prikazani rezultati procene unosa i statusa vitamina D kod mladih žena u reproduktivnom periodu u Srbiji, u zimskom periodu, upore eni su sa dostupnim podacima iz literature i dodatno sagledani kao mogu e smernice za budu e preporuke Ministarstva javnog zdravlja u Srbiji u smislu razmatranja neophodnosti dodatne suplementacije i oboga ivanja namirnica vitaminom D.

U drugoj celini prodiskutovani su rezultati unosa i statusa vitamina D kod trudnica sa preeklampsijom i bez nje i kod njihovih novoro en adi u zimskom periodu u Srbiji kada je minimalna endogena sinteza vitamina D. Tako e je skrenuta pažnja na nedostatak vitamina D kao jedan od mogu ih uzroka za pove an rizik nastanka preeklampsije u zimskom periodu u Srbiji, u odnosu na druga godišnja doba, i na potrebu za posebnom strategijom Ministarstva javnog zdravlja kako bi se pojava bolesti kontrolisala.

U slede oj celini prodiskutovani su rezultati statusa vitamina D kod preveremno ro ene novoro en adi u Kanadi, i promena koncentracija metabolita vitamina D nakon suplementacije holekalciferolom tokom prvih 6 nedelja života postpartalno u odnosu na podatke dostupne u literaturi. Tako e je prodiskutovana povezanost mineralnog sadržaja i gustine lumbalnih

pršljenova L1-4 u periodu procenjenog punog termina u odnosu na sadržaj koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> u krvi novoro en adi izrazito male telesene mase, gde je posebno razmatran uticaj nezrelosti organizma na metabolizam vitamina D.

U poslednjoj celini, prodiskutovani su rezultati pra enja promene u koncentraciji metabolita vitamina D, biomarkera metabolizma kostiju, mineralnog sadržaja i gustine kostiju (L3 i femura) gde su pre svega ovi rezultati upore eni sa sli nim istraživanjem na odraslim pacovima. Dodatno je diskutovana promena koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> in vivo u odnosu na tip izvora 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> u dijeti (endogeni ili egzogeni) i razmatrana njegova funkcija poreda i dobijene rezultate sa podacima dostupnim u literaturi.

U Zaklju ku kandidatkinja je sumirala dobijene rezultate.

U poglavlju Literatura (465 citata) navedeni su klju ni i najnoviji radovi iz oblasti koje disertacija obuhvata. U Prilogu je dat anketni upitnik za procenu unosa vitamina D kod mladih žena u reproduktivnom dobu u Srbiji, kao i spisak namirnica zabeleženih pomo u dva primenjena upitnika u studiji validacije.

## B. Kratak prikaz rezultata

U ovoj disertaciji ispitivan je unos i status vitamina D kod trudnica sa preeklampsijom i bez nje i njihove novoro en adi u zimskom periodu kada je endogena sinteza vitamina D minimalna. Dodatno je sagledana povezanost niskog unosa i statusa vitamina D sa pojavom preeklampsije. Analiziran je sadržaj ukupnog 25-OH-D, 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25-OH-D<sub>3</sub> i udela 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> kod prevremeno ro enih beba sa ciljem sagledavanja uloge 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> i njegovog sadržaja u odnosu na rast koštane mase u vremenu punog termina trudno e. Na animalnom modelu ispitivan je biološki odgovor kostiju na endogene i egzogene izvore 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>.

Studijom validacije upitnika o u estalosti konzumiranja namirnica utvr eno je da primena WRH-FFQ upitnika omogu ava procenu unosa vitamina D kod mladih žena u reproduktivnom dobu u Srbiji, gde hrana nije dodatno oboga ena vitaminom D. Izra unati koeficijenti validacije izme u stvarnog unosa i unosa procenjenog pomo u upitnika WRH-FFQ (0.847) i 24h-AI (0.810), i odre ivanjem ukupnog sadržaja 25-OH-D (biomarkera) u plazmi (0.499), potvrdili su visoko slaganje vrednosti unosa, odnosno visok potencijal WRH-FFQ upitnika da proceni unos vitamina D. Rezultati ove studije pokazali su, tako e, da je prose an dnevni unos vitamina D (4 µg/dan) bio ispod preporu enog (10-15 µg/dan) kod svih u esnica u studiji (n=422), dok je nedostatak vitamina D utvr en kod 70 % ispitanih mladih žena u reproduktivnom dobu u Srbiji.

Velika u estalost deficijencije vitamina D (ukupni 25-OH-D<12 ng/mL) utvr ena je kod 47 % ispitanih trudnica sa preeklampsijom i bez nje u Srbiji i kod 77 % njihovih novoro en adi. Svi ostali u esnici u ovoj studiji imali su neadekvatan status vitamina D (25-OH-D<sub>3</sub> < 20 ng/ml). Prose an dnevni unos vitamina D iz namirnica i suplemenata, procenjen pomo u WRH-FFQ, bio je ispod preporu enog (10-15 µg/dan) kod trudnica sa preeklampsijom i bez nje i vrlo sli an u obe grupe ispitanica. Me utim i pored približnog unosa vitamina D trudnice sa preeklampsijom imale su zna ajno nižu koncentraciju 25-OH-D<sub>3</sub>, 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> i 1,25-(OH)<sub>2</sub>D u plazmi u odnosu na trudnice bez preeklampsije, ime je potvr ena osnovna hipoteza ove studije. U isto vreme nije bilo razlike izme u grupa u koncentraciji 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u plazmi. Suprotno od majki, koncentracija ukupnog 25-OH-D<sub>3</sub> u plazmi novoro en adi se nije zna ajno razlikovala izme u dve grupe, iako je novoro en ad majki sa preeklampsijom ro ena ranije (manja gestaciona starost) i bila zna ajno manja po svim antropometrijskim parametrima u odnosu na kontrolnu grupu. Me utim, utvr eno

je blago pove anje sadržaja 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>, izraženog kao procentni udeo od ukupnog 25-OH-D<sub>3</sub>, kod novoro en adi ije su majke imale preeklampsiju u odnosu na kontrolnu grupu.

U preliminarnoj studiji, na malom broju (n=19) preveremno ro ene novoro en adi pokazano je da tokom prvih 6 nedelja života koncentracija 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> i 25-OH-D<sub>3</sub> zna ajno raste nakon suplementacije holekalciferolom, kao i odnos sadržaja 25(OH)D<sub>3</sub> : 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. U posmatranom vremenskom periodu koncentracija 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u plazmi nije se zna ajno menjala ukazuju i na nezrelost CYP24A1 (enzima koji katalizuje reakciju hidroksilacije na C-24 položaju) kod prevremeno ro ene novoro en adi, u toku 5 nedelja postnatalnog života, koja se ogleda u njegovoj nepotpunoj aktivnosti. Tako e je utvr ena slaba korelacija izme u koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> u plazmi novoro en adi i pove anog mineralnog sadržaja i gustine lumbalnih pršljenova L1-4, što ukazuje na potencijalne pozitivne efekte pove anja koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> na gustinu i mineralni sastav kostiju ki menog stuba.

U okviru etvrte studije sa mladim pacovima kontrolisanim unosom holekalciferola i 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> metabolita putem dijeta tokom 8 nedelja, sagledani su ishodi izloženosti 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> kod životinja koje intenzivno rastu. Na osnovu koncentracija 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> u krvi izloženih životinja pokazano je da je endogeno stvaranje 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> kod mladih pacova dozno-zavisno od unosa vitamina D<sub>3</sub>, sa izraženijim efektom kod ženki u odnosu na mužjake pacova. Izloženost egzogenim izvorima 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, putem konzumacije dijeta sa 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, dovelo je do brzog porasta koncentracije 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, dok su u isto vreme bile smanjene koncentracije 25(OH)D<sub>3</sub> (3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> iz egzogenih izvora se ne prevodi u -oblik) i 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (smanjena hidroksilacija C-24) u plazmi, kao i koncentracija PTH (supresivni efekat 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> na PTH) kod mužjaka pacova. Tokom perioda od 8 nedelja, velika koncentracija 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> u plazmi nije zna ajno uticala na ispitivane biomarkere kostiju (CTX, RANKL, OPG, iCa) u pore enju sa grupom koja je bila na dijeti sa 25(OH)D<sub>3</sub>. Tako e, velika koncentracija 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> u plazmi podržavala je normalan rast i razvoj kostiju u vidu adekvatne mineralizacije i gustine kostiju.

### C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Preeklampsija je komplikacija koja se javlja u trudno i i koju karakteriše nastanak hipertenzije. ini 2–8 % svih komplikacija u trudno i i uzrok je smrti majki u 16 % slu ajeva. Prema studiji sprovedenoj od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO) u 24 zemlje u razvoju utvr ena je u estalost preeklampsije i eklampsije u iznosu od 4 %. Preeklampsija, kao poreme aj povezan sa placentom, može dovesti do zastoja u intrauterinom razvoju i do prevremenog poro aja, što može ugroziti zdravlje novoro en adi. I pored svih ovih injenica, etiologija preeklampsije je i dalje nepoznata, dok patofiziologija uklju uje razvoj hipertenzije. U patogenezu preeklampsije uklju eni su brojni fiziološki procesi na koje može uticati status vitamina D i dostupnost prekursora, 25-hidroksivitamina D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>), za sintezu aktivnog metabolita 1,25-dihidroksivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

Zaklju ak dva revijska rada sistematskog pregleda literature, koja uklju uju 25 studija, je da neadekvatan status vitamina D (definisano kao sadržaj 25(OH)D < 20 ng/mL) tokom trudno e pove ava rizik za nastanak preeklampsije. Nedavna meta-analiza je tako e potvrdila da žene, iji je nivo 25(OH)D<sub>3</sub> u serumu manji od 20 ng/mL (50 nmol/L), u trudno i imaju pove an rizik za razvoj preeklampsije, za prevremeni poro aj i novoro en ad malu za gestacionu starost. Me utim, kako su skoro sve studije uklju ene u meta-analizu, bile sprovedene u zemaljama koje oboga uju namirnice vitaminom D, pitanje je da li ovi zaklju ci važe za trudnice u zemljama u kojima se hrana ne oboga uje ovim vitaminom. U Srbiji, gde hrana nije oboga ena vitaminom D, stopa

preeklampsije je veća u zimskom periodu, jer je endogena sinteza vitamina D usled smanjenog intenziteta ultravioletnog zračenja minimalna. Pored toga, namirnice bogate vitaminom D su u Srbiji slabo prisutne u prodaji, a i upotreba suplemenata vitamina D je retka među odraslim osobama. Odgovor na suplementaciju vitaminom D dodatno se usložnjava prisustvom C-3 - epimera 25(OH)D<sub>3</sub> (3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>), koji udeo u ukupnom sadržaju 25(OH)D može biti i do 60 % kod beba, a kod odraslih do 17 %. Iako je prošlo nekoliko godina od otkrića 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, njegova funkcija do danas nije poznata. Prisustvo 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> u krvi novorođenčeta sugerira da postoji prenos sa majke na novorođenče. Međutim, još uvek nema odgovora na pitanja: zašto je koncentracija 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> povećana kod novorođenčadi, da li nivo 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> raste tokom prvih nedelja života novorođenčadi i kakav je efekat 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> na rast kostiju beba rođenih iz fizioloških trudnoća u odnosu na trudnoće sa komplikacijama kao što je preeklampsija.

Porede i rezultate studije validacije WRH-FFQ upitnika, primenjenog u ovoj disertaciji, sa studijama validacije za druge nutrijente u kojima je primenjen metod trijada uo čeno je veliko slaganje posebno u unosu vitamina D procenjenog pomoću dva različita upitnika. Prema dostupnoj literaturi i našim saznanjima ovo je prva studija validacije upitnika za unos vitamina D, u kojoj je validacija urađena primenom metode trijada i WRH-FFQ je prvi validirani upitnik za procenu unosa vitamina D u centralnoj i istočnoj Evropi. Rezultati dobijeni za prosečni dnevni unos vitamina D ispitanih mladih žena u reproduktivnom dobu (4 µg/dan) i velika zastupljenost nedostatka vitamina D u zimskom periodu primećeni i u drugim zemljama. Razlog za to, pored neadekvatnog unosa suplemenata i namirnica prirodno bogatih vitaminom D, može biti i nedostatak namirnica bogatih vitaminom D na tržištu, kao i izvođenje studije u zimskom periodu kada je endogena sinteza vitamina D u koži minimalna, usled smanjenog UVB zračenja u Srbiji. Porede i dobijene rezultate sa postojećim podacima za Srbiju utvrđene su male razlike, koje najverovatnije potiču od različitih perioda u toku godine kada su podaci prikupljeni, kao i zbog primene različitih baza podataka o sastavu namirnica za preračun unosa vitamina D (u našoj studiji korišćeni su novi analitički podaci za sadržaj vitamina D u namirnicama u Srbiji).

Rezultati statusa vitamina D kod trudnica sa preeklampsijom i bez nje u zimskom periodu u Srbiji su u skladu sa zaključcima dva najnovija revijska rada sistematskog pregleda literature. Problem povećanog rizika za razvoj preeklampsije i nedostatka vitamina D kod trudnica, kao i velika stopa nedostatka vitamina D prisutna kod novorođenčadi, istaknuti su u brojnim radovima, ali je ovo prva studija u Srbiji kojom se ukazuje na postojanje ovog problema kod nas. Dodatno je ovom studijom potvrđeno da novorođenčad ima prisutnu povećanu koncentraciju 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> u odnosu na njihove majke, ali je prvi put istaknuto blago povećanje sadržaja 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>, izraženog kao procentni udeo od ukupnog 25-OH-D<sub>3</sub>, kod novorođenčadi koje su majke imale preeklampsiju u odnosu na kontrolnu grupu. Objedinjeni rezultati ove studije ukazuju da je nedostatak vitamina D jedan od mogućih uzroka za povećani rizik nastanka preeklampsije u zimskom periodu u Srbiji, u odnosu na druga godišnja doba. Nedostatak vitamina D je posledica ishrane i na početku života trudnica, pored smanjenog intenziteta UVB zračenja.

Rezultati preliminarne studije na malom broju (n=19) prevereno rođene novorođenčadi su u skladu sa vrlo retkim podacima dostupnim u literaturi za 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>. Najnovije istraživanje rađeno u Kanadi na prevereno rođenim bebama pokazalo je, nakon četiri nedelje života, isti trend porasta koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> pri suplementaciji holekalciferolom, dok je u osmoj nedelji utvrđen pad 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>. U našoj studiji novorođenčad je prva puta tokom prvih pet nedelja života, u ovom periodu je i dalje je utvrđen rast koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>. U posmatranom vremenskom periodu koncentracija 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u plazmi nije se značajno menjala, ukazujući da se kod prevereno rođene novorođenčadi nezrelost organizma, u toku pet nedelja postnatalnog života, ogleda i u nepotpunoj aktivnosti CYP24A1 (enzima koji katalizuje

reakciju hidroksilacije na C-24 položaju), što je tako e u skladu sa dostupnom literaturom. Treba ista i da je ovom studijom prvi put sagledana promena koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> kod prevremno ro ene novoro en adi, ija je telesna masa izrazito mala, u toku prvih pet nedelja života. Tako e je, po prvi put, na ena slaba korelacija izme u koncentracije 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> u plazmi novoro en adi i pove anog mineralnog sadržaja i gustine lumbalnih pršljenova L1-4, gde su podaci za parametre kostiju bili u skladu sa dostupnim podacima za prevremeno ro ene bebe.

Rezultati ispitivanja biološkog odgovora kostiju na 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>, na animalnom modelu (Sprague Dawley pacovi), u skladu su sa podacima dostupnim u literaturi. Porede i rezultate sa studijom istog dizajna, ali na odraslim pacovima, prime ena je velika sli nost u dobijenim koncentracijama ispitivanih metabolita vitamina D i efektima na biomarkere kostiju. Me utim, biološki odgovor kostiju bio je izraženiji na mladom animalnom modelu, koji intenzivno raste što je o ekivano prema dostupnoj literaturi. U obe studije utvr eno je da velika koncentracija 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> u plazmi podržava normalan rast i razvoj kostiju u vidu adekvatne mineralizacije i gustine kostiju ukazuju i da 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> ima biološku funkciju in vivo i da su neophodna dalja istraživanja kako bi se sagledao njegov metabolizam i funkcija. Rezultati ove studije doprinose sagledavanju zna aja sadržaja 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> pri procenjivanju statusa vitamina D, jer trenutno ne postoje odrednice od strane zvani nih institucija kako interpretirati rezultate dobijene za sadržaj 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> u krvi pacijenata.

#### D. Objavljeni radovi i saopštenja koji ine deo disertacije

Radovi objavljeni u vrhunskim asopisima me unarodnog zna aja (M21)

1. Djekic-Ivankovic M., Weiler H.A., Jones G., Kaufmann M., Kaludjerovic J., Aleksic-Velickovic V., Mandic L., Glibetic M. Vitamin D Status in Mothers with Preeclampsia and Their Infants: A Case Control Study from Serbia. *Public Health Nutrition*, 2016, <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980016000409>.
2. Djekic-Ivankovic M., Weiler H.A., Nikolic M., Kadnan A., Gurinovic M., Mandic Lj., Glibetic M. Validity of a Food Frequency Questionnaire Assessing the Vitamin D Intake of Young Serbian Women Living in a Region without Food Fortification: The method of triads model. *Public Health Nutrition*, 2016, 19 (3): 437-445. [doi:10.1017/S136898001500138X](http://dx.doi.org/10.1017/S136898001500138X)

Objavljena saopštenja

1. Djekic-Ivankovic M., Lavery P., Agellon S., Weiler H.A. C-3 alpha Epimer of 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> from endogenous and exogenous sources supports normal growth and bone mineral density in weanling rats. Canadian National Perinatal Research Meeting. Banff, February 2016. Abstract O15. p.77
2. Djekic-Ivankovic M., Weiler H.A., Jones G., Kaufmann M., Kaludjerovic J., Aleksic-Velickovic V., Mandic L., Glibetic M. Vitamin D Plasma 3-epi-25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in Very Low Birth Weight Preterm Infants in Canada during the First Five Weeks after Birth. *Experimental Biology* 2015. Boston, March 2015. Abstract p.901
3. Djekic-Ivankovic M., Jones G., Kaufmann M., Weiler H.A. Vitamin D Status Is Low in Mothers with Preeclampsia and Their Infants: A Case Control Study from Serbia. *Experimental Biology* 2015. Boston, March 2015. Abstract p.590

4. Djekic-Ivankovic M., Mak I., Wang K., Lavery P., Agellon S. and Weiler H. High dose C-3 alpha epimer of 25-hydroxyvitamin D over 8 weeks reduces cortical mineral density of lumbar vertebra in weanling rats. *Experimental Biology*. April 2014. *FASEB J.* 28, 828.2

#### E. Zaključak

Na osnovu svega izloženog, može se zaključiti da je u podnetoj disertaciji Marija M. eki -Ivankovi uspešno ostvarila postavljene ciljeve i odgovorila na postavljene zadatke. Dobijeni rezultati omogu ili su validaciju upitnika za procenu unosa vitamina D, njegovu primenu u proceni unosa ovog vitamina, povezivanje dobijenih podataka sa rezultatima odreivanja sadržaja 25-OH-D<sub>3</sub>, 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D i 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u plazmi novoro enadi i mladih žena sa preeklampsijom i bez nje, i sagledavanje mogu ih uzroka za pove an rizik nastanka preeklampsije. Odreivanjem udela 3-epi-25-OH-D<sub>3</sub> u ukupnom sadržaju 25-OH-D prošireno je znanje o funkciji ovog, nedavno otkrivenog, epimera kod prevremeno ro enih beba i njihovih majki sa i bez preeklampsije. Rezultatima, koji su dobijeni pri tretiranju mladih pacova razli itim koncentracijama holekalciferola i 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, pokazano je da je endogeno stvaranje 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> dozno-zavisno od unosa holekalciferola. Izloženost mladih pacova egzogenim izvorima 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, ili pove ano stvaranje epimera, podržavaju normalan rast i razvoj kostiju u vidu mineralizacije i gustine kostiju.

Rezultati istraživanja proistekli iz ove doktorske disertacije, objavljeni u dva rada štampana u vrhunskim meunarodnim asopisima kategorije M<sub>21</sub> i etiri saopštenja na meunarodnim skupovima, imaju fundamentalni biohemijski i biomedicinski zna aj.

Na osnovu svega izloženog Komisija predlaže Nastavno-naukom ve u Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, da podnetu doktorsku disertaciju Marije M. eki -Ivankovi pod naslovom „Status i funkcija vitamina D i C-3 -epimera 25-hidroksivitamina D<sub>3</sub> kod trudnica sa preeklampsijom i bez nje i kod novoro enadi " prihvati i odobri njenu odbranu za sticanje akademskog zvanja doktora biohemijskih nauka.

U Beogradu,  
06.06.2016.

Komisija:

---

dr Ljuba Mandić, redovni profesor  
Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu

---

dr Miroslav Vrvi, redovni profesor  
Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu

---

dr Marija Glibeti, naučni savetnik  
Institut za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu