

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Ана С. Шуша

ИСПИТИВАЊЕ УДРУЖЕНОГ УТИЦАЈА
ПОЛИМОРФИЗАМА ГЕНА ЗА ГЛУТАТИОН
ТРАНСФЕРАЗЕ М1 И Т1 И ИЗЛОЖЕНОСТИ
ЗАГАЂЕНОМ ВАЗДУХУ НА РИЗИК ОД
НАСТАНКА ГЕСТАЦИЈСКОГ ДИЈАБЕТЕС
МЕЛИТУСА

докторска дисертација

Београд, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Ana S. Šuša

EXAMINATION OF THE COMBINED IMPACT
OF GLUTATION TRANSFERASE M1 AND T1
GENE POLYMORPHISMS AND EXPOSURE TO
AIR POLLUTION ON THE RISK OF
GESTATIONAL DIABETES MELITUS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

Ментори

Др Љиљана Богдановић, ванредни професор

Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Др Драгана Давидовић, ванредни професор

Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Чланови комисије

1. Др Дејан Опрић, редовни професор
Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду
2. Др Катарина Пауновић, редовни професор
Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду
3. Др Марија Матић, редовни професор
Институт за медицинску и клиничку биохемију, Медицински факултет, Универзитет у Београду
4. Др Јелена Мицић, ванредни професор,
Клиника за гинекологију и акушерство, Универзитетски клинички центар Србије,
Медицински факултет, Универзитет у Београду
5. Др Сања Меденица, доцент,
Одељење ендокринологије, Интерна клиника, Клинички центар Црне Горе,
Медицински факултет, Универзитет у Подгорици

Датум одбране: _____

Најискреније се захваљујем:

Менторкама, проф. др Љиљани Богдановић, за неисцрпне идеје, инспирацију и безрезервну подршку, и проф. др Драгани Давидовић, за академску мотивацију, колегијално разумевање и посвећеност детаљима

Проф. др Катарини Пауновић за несебичну помоћ и драгоцене подстреке

Члановима комисије, проф. др Дејану Оприћу, проф. др Марији Матић, проф. др Јелени Мицић и доц. др Сањи Меденици на изузетној професионалној сарадњи и стручним саветима

Колегама запосленим у установама у којима је ово истраживање спроведено, а понајвише колективу Института за хигијену и медицинску екологију, за разумевање и подршку

Свим испитаницама на извојеном времену и поверењу

Искреним пријатељима др Вери Кујунџић и др сци. мед. Милице Зековић, на изузетној професионалној помоћи, али и далеко драгоценијим топлим речима

Понајвише мојим родитељима, Саши и Татјани, чији ми је понос давао снагу, као и сестри Сањи и супругу Николи, мојим најснажнијим ослоњцима током свих ових година.

Такође се захваљујем коауторима радова, који су произаили као резултат истраживања у оквиру ове докторске тезе, јер су учествовали у:

- 1. Креирању концепта тезе: проф. др Љиљана Богдановић, проф. др Драгана Давидовић*
- 2. Прикупљању података: др Вера Кујунџић*
- 3. Валидацији: проф. др Љиљана Богдановић, проф. др Драгана Давидовић, ВНС. др. сци. биол. Нађа Николић,*
- 4. Истраживању: ВНС. др сци. биол. Нађа Николић, НС. др сци. мед. Тамара Шљиванчанин Јаковљевић*
- 5. Ресурсима: асист. др Слађана Михајловић*
- 6. Методологији: проф. др Љиљана Богдановић*
- 7. Супервизији: проф. др Љиљана Богдановић, проф. др Драгана Давидовић*
- 8. Писању – рецензија и уређивање: проф. др Љиљана Богдановић, проф. др Драгана Давидовић, ВНС. др. сци. биол. Нађа Николић*

Испитивање удруженог утицаја полиморфизама гена за глутатион трансферазе m1 и t1 и изложености загађеном ваздуху на ризик од настанка гестацијског дијабетес мелитуса

Сажетак

Увод: У светлу упадљивог пораста преваленције гестацијског дијабетес мелитуса (ГДМ), све више пажње се посвећује идентификацији различитих фактора ризика. Често су предмет истраживања различити средински и генетски фактори, док су студије које истовремено сагледавају њихов удружени утицај ретке. Ово истраживање фокусирао се на испитивање појединачних и удружених утицаја делеционих полиморфизама гена за глутатион трансферазе m1 (*GSTM1*) и t1 (*GSTT1*) и изложености загађеном ваздуху, како на појаву ГДМ, тако и на појаву хистопатолошких промена у постелицама оболелих жена.

Материјал и методе: Студија је обухватила испитанице које су порођене у Болници за гинекологију и акушерство Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ у периоду од септембра 2023. године до маја 2024. године. Овај рад обухватио је студију случајева и контрола (N=277), у којој су испитивани утицаји делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и загађеног ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса, и студију пресека (N=119), у којој су испитивани утицаји истих делеционих полиморфизама и загађеног ваздуха на појаву хистопатолошких промена у постелицама жена оболелих од гестацијског дијабетес мелитуса. Присуство делеционих полиморфизама је утврђивано из периферне крви, док је изложеност загађеном ваздуху процењивана методом просторне интерполације. Хистопатолошке промене су анализиране на хематоксилин-еозин бојеним препаратима.

Резултати: Изложеност загађеном ваздуху у испитиваним периодима је показала корелацију са настанком ГДМ. Иако делециони полиморфизми гена за *GSTM1* и *GSTT1* нису указали на самосталну повезаност са оболевањем, утврђена је значајна интеракција између *GSTM1*-носног генотипа и изложености PM_{2.5} у првом триместру код жена непушача. Ова интеракција такође је показала значајну корелацију када је у питању развој едема вилуса и калцификација у постелици, док је у појави едема вилуса значајна и интеракција *GSTM1* и PM₁₀.

Закључак: Делециони полиморфизми гена за *GSTM1* и *GSTT1* не представљају факторе ризика за појаву ГДМ. Изложеност загађеном ваздуху у трудноћи представља самосталан фактор ризика за ГДМ, док се овај ефекат појачава код жена непушача са делеционим полиморфизмом гена за *GSTM1*. Ризик од појаве едема вилуса и калцификација је такође повећан код жена са истим делеционим полиморфизмом које су биле изложене већим концентрацијама појединих загађујућих материја из ваздуха.

Кључне речи: гестацијски дијабетес мелитус, трудноћа, аерозагађење, делециони полиморфизам, глутатион трансферазе, суспендоване честице, озон, интеракција гена и средине

Научна област: Медицина

Ужа научна област: Биологија тумора и оксидативна обољења

УДК број:

Examination of the combined impact of glutathione transferase m1 and t1 gene polymorphisms and exposure to air pollution on the risk of gestational diabetes mellitus

Summary

Introduction: With the increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM), more and more factors are being identified as significant contributors to its development. While different genetic and environmental factors are often studied separately, gene-environment interaction studies are still rare. This research focused on examining the individual and combined effects of glutathione transferase m1 (*GSTM1*) and t1 (*GSTT1*) null genotypes and exposure to air pollution, both on the occurrence of the GDM and on the occurrence of histopathological changes in the placentas of affected women.

Materials and Methods: This study included pregnant women who gave birth at the Hospital for Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital Center "Dr. Dragiša Mišović-Dedinje" from September 2023 to May 2024. The research included a case-control study (N=277) examining the effects of deletion polymorphisms of *GSTM1* and *GSTT1* genes and air pollution exposure on the occurrence of gestational diabetes mellitus, and a cross-sectional study (N=119), examining the effects of these polymorphisms and air pollution exposure on the occurrence of histopathological changes in placentas of women suffering from gestational diabetes mellitus. The presence of deletion polymorphisms was determined from peripheral blood, while exposure to air pollution was estimated by spatial interpolation. Histopathological changes were determined in H&E-stained tissue.

Results: Exposure to air pollution during examined periods of interest was associated with the development of GDM. Although deletion polymorphisms of *GSTM1* and *GSTT1* did not indicate an independent association with the disease, a significant interaction was found between the deletion polymorphisms of *GSTM1* and PM_{2.5} exposure during the first trimester in non-smoking women. This interaction also showed a significant correlation with the development of villous edema and calcification in the placenta, while the interaction of *GSTM1* and PM₁₀ was also significant in the development of villous edema.

Conclusion: Deletion polymorphisms of the *GSTM1* and *GSTT1* genes do not appear to be risk factors for GDM. Air pollution exposure during pregnancy is an independent risk factor for GDM, and this effect is more pronounced in non-smoking *GSTM1*-null genotype women. The risk of villous edema and calcification is also increased in women with the same deletion polymorphism who were exposed to higher concentrations of certain air pollutants.

Key words: gestational diabetes mellitus, pregnancy, air pollution, deletion polymorphism, glutathione s-transferase, particulate matter, ozone, gene-environment interaction

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Tumor biology and oxidative diseases

UDK no:

Садржај

1. УВОД.....	1
1.1. Гестацијски дијабетес мелитус	1
1.1.1. Дефиниција, учесталост и значај гестацијског дијабетес мелитуса	1
1.1.2. Патофизиологија гестацијског дијабетес мелитуса.....	2
1.1.3. Патологија постељице у гестацијском дијабетес мелитусу	5
1.1.4. Фактори ризика за настанак гестацијског дијабетес мелитуса.....	7
1.2. Глутатион трансферазе	11
1.2.1. Улоге глутатион трансфераза	11
1.2.2. Делециони полиморфизми гена за <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>	13
1.3. Загађење ваздуха.....	14
1.3.1. Утицај загађеног ваздуха на здравље	15
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	18
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	19
3.1. Тип студије, место и време истраживања	19
3.2. Испитанице	19
3.3. Прикупљање података	19
3.4. Анализа присуства делеција гена за <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>	20
3.5. Процена индивидуалне експозиције појединим загађујућим материјама из ваздуха	22
3.6. Анализа хистопатолошких промена у постељици	24
3.7. Статистичка анализа.....	25
3.8. Етичка одобрења за спровођење студије.....	26
4. РЕЗУЛТАТИ	27
4.1. Процена утицаја делеционих полиморфизама гена за <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i> и изложености загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса.....	27
4.1.1. Карактеристике испитаница и структура узорака	27
4.1.2. Утицај делеционих полиморфизама гена за <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i> на појаву гестацијског дијабетес мелитуса	28
4.1.3. Утицај изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса	29
4.1.4. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i> и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса	36
4.2. Процена утицаја делеционих полиморфизама гена за <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i> и изложености загађујућим материјама из ваздуха на појаву хистопатолошких промена у постељицама жена са гестацијским дијабетес мелитусом	41
4.2.1. Карактеристике испитаница.....	41
4.2.2. Учесталости испитиваних хистопатолошких промена у постељицама	41
4.2.3. Утицај делеционих полиморфизама гена за <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i> на појаву промена у постељици	45

4.2.4	Утицај изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву хистопатолошких промена у постелици	48
4.2.5.	Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i> и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву хистопатолошких промена у постелици 52	
4.	ДИСКУСИЈА	56
5.	ЗАКЉУЧЦИ.....	67
6.	ЛИТЕРАТУРА	68
	Изјава о ауторству.....	4
	Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада	5
	Изјава о коришћењу	6

1. УВОД

1.1. Гестацијски дијабетес мелитус

1.1.1. Дефиниција, учесталост и значај гестацијског дијабетес мелитуса

Један од значајних јавноздравствених проблема са којим се савремена медицина сусреће је гестацијски дијабетес мелитус (ГДМ), метаболичко обољење дефинисано као поремећај гликорегулације који се по први пут јавља у трудноћи (1). Још од давне 1824. године, када је Хајнрих Готлиб Беневиц описао случај ГДМ, па до данас, спроведена су бројна истраживања са циљем утврђивања етиолошких и патофизиолошких механизма који доводе до појаве овог обољења (2). Последњих година, услед великих промена у животним навикама, пораста гојазности и старости гравидних жена, уочен је значајан пораст учесталости ГДМ. Према подацима Центра за контролу и превенцију болести Сједињених Америчких Држава (енгл. *Centers for Disease Control and Prevention - CDC*), преваленција ГДМ је порасла са 6,0% у 2016. години на 8,3% у 2021. години (3). Једнако драстичан пораст уочен је и у другим деловима света, укључујући Аустралију, Азију, Канаду и Европу (4–6).

Нажалост, када је у питању преваленција ГДМ у Србији, подаци су врло оскудни. Свега једна студија, која је обухватила искључиво гравидне жене у Београду, указала је на преваленцију ГДМ од 2,7% (7). Међутим, овај податак вероватно потцењује право стање, с обзиром на то да недостаје централизовани регистар са јасно дефинисаним критеријумима за дијагностиковање. Супротно овој наизглед ниској преваленцији, постоје подаци који указују да је учесталост ГДМ убедљиво највећа у источној Европи (31,5%) и јужној Европи (12,3%), односно регионима којима припада и Србија (8). Управо овакви алармантни подаци, а посебно узевши у обзир и сазнања о могућим последицама, захтевају хитна и свеобухватна истраживања етиологије и патогенезе болести. Таква истраживања су неопходна како би се развиле ефикасне превентивне стратегије и осигурало оптимално здравље мајке и детета.

Негативне здравствене последице ГДМ до сада су детаљно истраживане. Нелечени или лоше регулисани ГДМ може резултирати значајним краткорочним или дугорочним поремећајима здравља и код мајке и код плода. Краткорочне последице код мајке углавном су везане за акушерске компликације, при чему су најчешће описане појаве гестацијске хипертензије, прееклампсије, полихидроамиона и дистоције рамена, која може довести до крварења, лацерације грлића или руптуре материце. Такође, код жена оболелих од ГДМ постоји већа вероватноћа да се порођај заврши царским резом, што значајно може успорити постпорођајни опоравак. У највећем броју случајева након порођаја гликорегулација постаје оптимална, али код око 7% жена може се развити тип 2 дијабетес мелитус (Т2ДМ) (9).

Када је у питању здравље плода, последице могу бити акутне или хроничне. Код фетуса мајки оболелих од ГДМ карактеристична је макрозомија, односно порођајна тежина већа од 4000 g, узрокована повишеним нивоима глукозе и инсулина (10). У току самог порођаја, често и превременог, макрозомија плода значајно повећава ризик од порођајних траума. Недуго након рођења, новорођенчад оболелих мајки чешће показују знаке хипогликемије и иктеруса, као и већу вероватноћу појаве бактеријских инфекција у поређењу са новорођенчадима здравих мајки. Истовремено, изложеност повећаним нивоима глукозе у интраутерином периоду може резултирати последицама које се могу појавити и неколико година или десетина година по рођењу. Истраживања указују на то да деца мајки оболелих од ГДМ имају већу вероватноћу да оболе од Т2ДМ, гојазности и метаболичког синдрома касније у животу (11).

1.1.2. Патофизиологија гестацијског дијабетес мелитуса

Период трудноће карактеришу физиолошке промене у готово свим системима органа жене. Ове промене имају за циљ стварање оптималних услова за раст и развој плода, као и прилагођавање тела мајке за здрав ток трудноће и порођај. Велики део ових промена почиње већ у првом, док свој врхунац достижу у другом и трећем триместру. Поред адаптивних механизма кардиоваскуларног, уринарног, хематопоезног и респираторног система, чија је основна улога обезбеђивање неопходног дотока воде, нутријената и кисеоника до плода, значајне физиолошке промене уочавају се и у метаболичким процесима код гравидних жена (12).

Оптималан раст плода условљен је адекватним снабдевањем енергијом, што се осигурава сложеном метаболичком адаптацијом организма мајке. Ова адаптација подразумева пре свега измене у инсулинској сензитивности, чији степен је одређен потребама, односно периодом трудноће. У раној трудноћи, када су потребе плода још увек релативно мале, мајчин организам развија повећану инсулинску сензитивност, што омогућава ефикасно складиштење енергије у виду масног ткива. На тај начин се осигурава депоновање енергије потребне у каснијим фазама трудноће, када ће енергетски захтеви бити знатно већи (13).

Већ у другом триместру, под утицајем појединих хормона, као што су плацентални лактоген, кортизол, прогестерон и лептин, долази до развоја физиолошке инсулинске резистенције и појаве повишених нивоа глукозе у крви. Плацентални лактоген, хормон који луче ћелије постељице, има велики значај у обезбеђивању доступности глукозе неопходне за раст и развој плода. Делује као фактор раста и антагониста инсулину, чиме значајно утиче на појаву инсулинске резистенције (14). Истовремено, повећано лучење кортизола у трудноћи доводи до смањене секреције инсулина, умањивања његовог ефекта блокадом глукозног транспортера 4 (GLUT-4) у мишићима и масном ткиву (чиме се смањује преузимање глукозе) и стимулисања глюконеогенезе у јетри (15). Сличан ефекат има и прогестерон, чија повишена секреција доводи до смањења инсулинске сензитивности у масном и мишићном ткиву и смањења лучења инсулина у β -ћелијама панкреаса (16).

Значајну метаболичку улогу у току трудноће има и лептин. Код жена које нису гравидне, повишени нивои лептина доводе до супресије апетита, као и до смањења инсулинске сензитивности, како би се спречило даље увећање масе адипоцита (17). Међутим, његова функција у трудноћи постаје далеко комплекснија. Услед повећаног депоновања енергије већ у раној трудноћи, и последичног увећања масе масног ткива, долази и до повећаног лучења овог хормона. Повишени нивои лептина доводе до инсулинске резистенције, међутим, с обзиром на повећане енергетске потребе, супресија апетита није пожељна. Како би се спречио енергетски дефицит, долази до појаве централне лептинске резистенције, услед које изостаје ефекат супресије апетита. На тај начин, повећање инсулинске резистенције посредоване лептином, уз изостанак његове улоге у смањењу уноса хране, доводи до додатног повећања нивоа глукозе у крви (18,19).

Као резултат ових хормонских адаптација у трудноћи настаје блага хипергликемија, чиме се омогућава континуирано снабдевање плода глукозом, односно његов нормалан раст. Како се инсулинском резистенцијом глукоза ставља на располагање плоду, мајчин организам активира алтернативне метаболичке путеве, на првом месту липолизу, како би задовољио своје енергетске потребе (13).

У циљу ограничавања хипергликемије у здравој трудноћи долази до активације компензаторних механизма. Кључну улогу у овом процесу играју адаптивне промене у Лангерхансовим острвцима. Ове адаптивне промене карактерише повећана секреција инсулина стимулисана глукозом (енгл. *glucose-stimulated insulin secretion* - *GSIS*), као и

хиперплазија β -ћелија панкреаса. На тај начин, тело мајке осигурава континуирано одржавање гликемије у нормалним вредностима (20).

Упркос овој финој регулацији, код појединих жена адаптациони механизми изостају или нису довољни, што доводи до повишених нивоа гликемије, односно појаве ГДМ. Као и у случају других хроничних незаразних болести, на појаву ове дисрегулација могу утицати различити ендогени или егзогени фактори. Независно од тога који фактор је заслужан, сматра се да су оксидативни стрес и хронична инфламација кључни механизми који доводе до развоја ГДМ (21).

Оксидативни стрес представља дисбаланс између продукције слободних радикала и капацитета организма да их неутралише (22). У току здраве трудноће, продукција слободних радикала у мањој мери се може сматрати нормалном, с обзиром на то да они представљају сигналне молекуле у многим ћелијским процесима, укључујући ћелијску пролиферацију и диференцијацију (23).

Као централно место интензивне метаболичке активности, постелица представља главни извор слободних радикала, чији се нивои, услед појачане активности антиоксидативних система, одржавају у физиолошким границама. Међутим, превазилажење капацитета ових компензаторних механизма, уз стварање слободних радикала и у другим ткивима, може резултирати оксидативним оштећењем и појавом болести (16).

Оксидативни стрес у панкреасним β -ћелијама је један од кључних чиниоца у патогенези ГДМ. Присуство нижих нивоа слободних радикала у β -ћелијама неопходно је у процесу секреције инсулина. Међутим, у одређеним патолошким стањима, попут хипергликемије, хиперлипидемије или изложености токсичним материјама, долази до њиховог превеликог накупљања. Осим директног изазивања оксидативног стреса, ови агенси такође доводе до митохондријалне дисфункције и стреса ендоплазматског ретикулума, што додатно повећава нагомилавање слободних радикала у β -ћелијама. Митохондрије тада постају доминантни извор продукције слободних радикала, првенствено „цурењем“ из електрон транспортног ланца (комплекси I и III) и појачаном активношћу NADPH оксидазе (24). Истовремено, поред митохондрија, слободни радикали могу бити отпуштени и из ендоплазматског ретикулума, посебно када постоје повећане потребе за инсулином. Наиме, ендоплазматски ретикулум има значајну улогу у оксидативном савијању проинсулина, процесу током кога се као нуспродукт стварају слободни радикали (25).

Услед ограничених антиоксидативних капацитета, односно ниских нивоа ензима попут каталаза, супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза, панкреасне β -ћелије су посебно подложне оксидативном оштећењу. Према томе, излагање ових ћелија оксидативном стресу доводи не само до директног оштећења и смрти β -ћелија, већ и до измене кључних сигналних путева одговорних за синтезу и ослобађање инсулина (21,25).

Оксидативни стрес у β -ћелијама доводи до активације AMPK (енгл. *AMP-activated protein kinase*), блокаде mTOR (енгл. *mechanistic target of rapamycin*) и активације JNK (енгл. *c-Jun N-terminal kinase*) сигналних путева. AMPK сигнални пут игра кључне улоге у панкреасним β -ћелијама, јер регулише секрецију инсулина, метаболичке процесе, пролиферацију и преживљавање ћелија. Након активације слободним радикалима, AMPK има и протективне и штетне ефекте. Протективни ефекти подразумевају посредовану активацију аутофагије (инхибицијом mTOR), блокаду или смањивање активације NADPH оксидазе (што умањује стварање слободних радикала) и повећавање секреције инсулина. Ова повећана секреција инсулина се успоставља на два начина: путем експанзије β -ћелија, узрокованом повећаном експресијом miR-184 и путем самог ослобађања инсулина из ћелије, узрокованим повећањем инфлуksа калцијума у цитосол. Са друге стране, штетни ефекти се испољавају у виду прекомерне аутофагије, смањења пролиферације и масе β -ћелија и последичног смањења секреције инсулина (25).

Иако оксидативни стрес доводи до повећања активности АМРК сигналног пута, чини се да је заштитни ефекат краткотрајан. Експериментална истраживања су показала да хронично активиран АМРК доводи до смањења базалне активности β -ћелија и репресије лучења инсулина, односно штетних последица активације овог пута. Такође, хистолошка анализа Лангерхансових острваца пацијената оболелих од дијабетеса показује смањену експресију АМРК. Могуће је да у раним фазама болести АМРК има позитиване ефекте, али са временом, пролонгирана изложеност слободним радикалима води ка негативним ефектима, тј. смањењу функције β -ћелија, док у касним фазама болести опада и његова активност (25).

Инхибиција mTOR сигналног пута, до које долази доминантно посредством накупљања слободних радикала, доводи до покретања аутофагије. Осим тога, инхибиција овог пута доводи и до апоптозе и смањења секреције инсулина, смањења масе и пролиферације β -ћелија, стимулација дедиференцијације β -ћелија и дисфункције митохондрија (25).

Повећани нивои слободних радикала доводе и до активације JNK сигналног пута, што може имати корисне и штетне ефекте. Позитивни ефекти се огледају у спречавању дедиференцијације β -ћелија, односно очувању њихове зрелости. Међутим далеко су упадљивији штетни ефекти. Активација овог сигналног пута доводи до инхибиције mTOR, а тиме и смањења пролиферације и масе β -ћелија и апоптозе (25).

Сви ови механизми на различите начине, активацијом или инхибицијом различитих сигналних путева, воде ка поремећају инсулинске сигнализације и апоптози β -ћелија. Као последица ових поремећаја, недовољно се секретује инсулин, услед чега изостаје одговор организма на хипергликемијско стање.

Истовремено, различити фактори, попут гојазности или изложености стресорима из животне средине, могу проузроковати стање инфламације. У физиолошкој трудноћи, блага инфламација је пожељна, јер утиче на процесе имплантације ембриона и нормалног формирања постељице. Наиме, различити цитокини и хемокини које продукују инфламаторне ћелије помажу у инвазији трофобластних ћелија и ремоделовању матерналних спиралних артерија, односно процесима који су неопходни у адекватном развоју постељице (26). Међутим, када постоји значајан дисбаланс у продукцији про- и антиинфламаторних цитокина, односно када настане инфламација ниског степена, постоји ризик од настанка великог броја поремећаја у трудноћи, укључујући и ГДМ (27).

Инфламација, односно присуство повишених нивоа проинфламаторних цитокина попут интерлеукина-1 β (IL-1 β), интерлеукина-6 (IL-6) и фактора некрозе тумора- α (TNF- α), има двоструко дејство. Прво, утиче директно на панкреасне β -ћелије, јер доприноси митохондријалној дисфункцији и стресу ендоплазматског ретикулума, односно доприноси стварању слободних радикала. Као што је претходно описано, оксидативни стрес у β -ћелијама може довести до поремећаја у синтези инсулина. Друго, проинфламаторни цитокини доприносе развоју инсулинске резистенције у периферним ткивима, где најзначајнију улогу игра TNF- α . Иако није јасно у потпуности на који начин TNF- α доприноси развоју инсулинске резистенције, могуће је да повишени нивои доводе до инхибирања фосфорилације инсулинског рецептора или до смањења експресије GLUT-4 (28–30).

На основу свега наведеног, може се рећи да су нарушена секреторна функција панкреасних β -ћелија уз значајну инсулинску резистенцију периферних ткива кључни механизми у настанку поремећаја гликорегулације, укључујући и ГДМ. Ови поремећаји великим делом настају као резултат повећаног стварања слободних радикала уз слабију антиоксидативну заштиту, као и присуство хроничне инфламације ниског степена.

1.1.3. Патологија постељице у гестацијском дијабетес мелитусу

Као кључна спона између мајчиног и феталног организма, постељица има централну улогу у обезбеђивању оптималних услова за развој трудноће. Овај сложени орган представља медијум кроз који се одвија двострана размена - пренос есенцијалних нутријената и гасова, уз истовремено елиминисање метаболичких отпадних продуката. Њено адекватно функционисање представља апсолутни предуслов не само за правилан раст и развој плода, већ и за одржавање оптималног здравља мајке током периода трудноће. Према томе, сваки поремећај у постељници може имати далекосежне последице по оба организма (31).

Иако је постељица испрва сматрана за пасивни орган преко кога се само одвија размена материја, новија истраживања указују да је њена функција далеко сложенија. Осим ове улоге преносног медијума, данас се сматра да има и веома значајну секреторну и метаболичку функцију. Постељица секретује бројне хормоне, попут плаценталног лактогена, естрогена, прогестерона и кортизола, који директно или индиректно утичу на метаболизам глукозе и тиме на појаву ГДМ (32).

Истовремено, постељица показује јединствене механизме производње енергије, при чему глукоза представља примарни енергетски супстрат. У раним фазама трудноће, услед ограничене васкуларизације, анаеробна гликолиза је доминантан пут разградње глукозе. Како трудноћа одмиче и потребе постељице за енергијом се повећавају, повећава се и доток кисеоника, аеробна гликолиза и последична производња слободних радикала. У физиолошкој трудноћи, присуство нижих нивоа слободних радикала сматра се пожељним јер стимулише компензаторне механизме (33). Осим тога, слободни радикали имају и значајну улогу у процесима развоја плода, од сазревања ооците до лутеализе и имплантације ембриона (34).

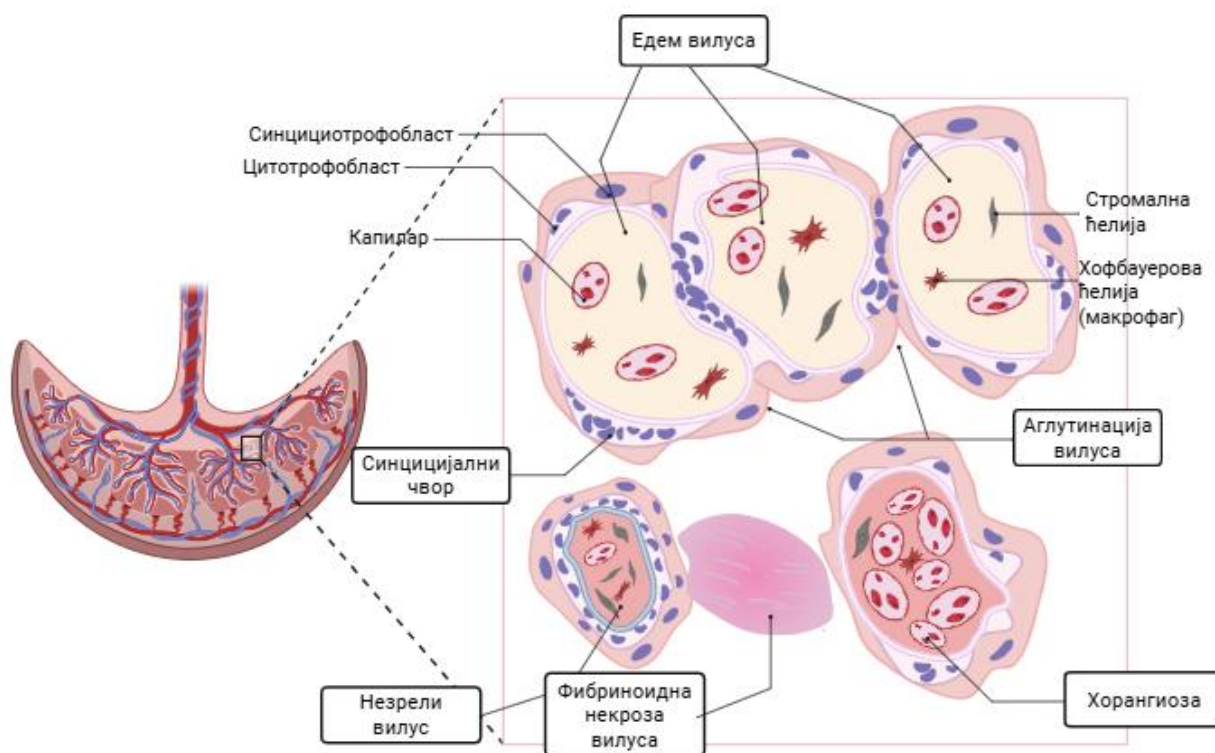
Са друге стране, код жена са ГДМ, постоји дисбаланс између производње слободних радикала и антиоксидативне одбране. Присуство хипергликемије значајно утиче на повећање нивоа слободних радикала и следствени оксидативни стрес, што резултира поремећајима у функцији и морфологији постељице (35).

Код жена са ГДМ уочавају се морфолошке промене у постељници, како на макроскопском, тако и на микроскопском нивоу. Макроскопске промене се најчешће манифестују повећањем укупне тежине постељице (36), што може бити последица већег броја фактора. Иако мајчин организам има дефицит у продукцији инсулина, организам фетуса одговара на хипергликемију компензаторном хиперинсулинемијом. Повишени нивои инсулина могу деловати као фактор раста, чиме доводе не само до макрозомије, већ и до повећања масе постељице. Такође, уколико постоји макрозомија плода, повећање масе постељице може представљати и адаптивни механизам, како би се задовољиле потребе фетуса. (37). На крају, присуство едема постељице услед развоја инфламације такође може допринети повећању њене укупне масе (38).

На микроскопском нивоу, поједине хистопатолошке промене у постељници карактеристичне су за ГДМ. У постељницама жена оболелих од ГДМ најчешће се виђају промене у структури вилуса и васкуларизацији (39).

Формирање вилуса, односно ресица, и крвних судова у постељници почиње већ у раној трудноћи. Око четврте недеље гестације, почињу да се формирају цитотрофобластни ћелијски стубови, односно прекурсори вилуса, који бивају испуњени мезенхимом. Нешто касније, око пете недеље гестације, хемангиобластне ћелије почињу да се шире у виду нити кроз петелку вилуса. Око шесте недеље гестације, ове нити прерастају у капиларе, чиме се започиње васкуларизација постељице. У даљем току трудноће, долази до рачвања и сазревања вилуса, а њихово рачвање прати и рачвање крвних судова. У трећем триместру, формирају се терминални вилуси, што је карактеристика зреле постељице (39).

У постелицама жена оболелих од ГДМ примећује се повећана учесталост појединих хистопатолошких промена. Карактеристична је појава незрелих вилуса, вилусне фибриноидне некрозе, инфаркта и хорангиозе (абнормалне васкуларизације терминалних вилуса) (40). Такође, у поређењу са постелицама здравих жена, знатно чешће се уочава и едем вилуса и перивилусног простора, као и драстично већи број синцицијалних чворова (агрегација синцицијалних нуклеуса у терминалним вилусима), затим калцификација, депозита фибрина и аглутинације вилуса (39,41). Поједине промене илустроване су на Слици 1.



Слика 1. Илустрација појединих хистопатолошких промена у постелицама жена оболелих од гестацијског дијабетес мелитуса

Патофизиолошки механизми који доводе до ових промена нису у потпуности објашњени. Може се претпоставити да настају као резултат процеса у склопу ГДМ који се одигравају како у периферним ткивима, тако и у постелици. Стање хипергликемије и инфламације ниског степена, односно присуства проинфламаторних цитокина, резултирају повећаним нивоима слободних радикала и настанком оксидативног стреса (42). Овакво стање доводи првенствено до оксидативног оштећења ендотелних ћелија, односно ендотелне дисфункције, те се могу јавити едем, калцификације, накопљање фибринских депозита и фибриноидна некроза вилуса (43). Поремећаји трофобласта (повећан број синцицијалних чворова, незрели вилуси) настају као директни резултат оксидативног стреса, односно поремећаја у диференцијацији трофобласта и њихове апоптозе (44). Истовремено, услед неадекватне оксигенације, као комензаторни механизам јавља се хорангиоза (45).

Иако је утврђено да се ове хистопатолошке промене у постелици чешће јављају код жена са ГДМ него код здравих жена, хипергликемија вероватно није једини фактор одговоран за њихов настанак. Промене се не уочавају код свих жена са ГДМ, односно хистолошка слика се не мора значајно разликовати од хистолошке слике постелица здравих жена. Такође, иако време појаве ГДМ, односно његово трајање, може утицати на појаву и тежину промена, степен метаболичке контроле болести, праћен кроз вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1C), не показује корелацију са учесталостима ових промена. Поменути хистопатолошки

налази се могу уочити чак и код жена које су току трудноће одржавале нивое гликемије у референтним вредностима. Ове чињенице указују на то да, поред хипергликемије, и други фактори доприносе настанку ових промена. Међу њима, изложеност егзогеним штетним агенсима који доприносе оксидативном стресу, или варијације гена одговорних за одржавање редокс хомеостазе, могу представљати додатне факторе који утичу на појаву хистопатолошких промена у постелици (46).

1.1.4. Фактори ризика за настанак гестацијског дијабетес мелитуса

Као и већина хроничних незаразних болести, сматра се да ГДМ има мултифакторску етиологију, при чему су поједини фактори добро познати као значајни чиниоци у развоју ове болести. Међу демографским факторима, старија животна доб (>35 година) се истиче као један од најзначајнијих чиниоца. Истраживања указују на то да са порастом узраста, линеарно расте и ризик од појаве ГДМ. У поређењу са женама млађим од 20 година, ризик од развоја ГДМ је 1,7 пута већи код жена узраста од 25 до 29 година, 2,7 пута већи код жена старости између 30 и 34 године старости, 3,5 пута већи код жена старости између 35 и 39 година, док је код жена узраста преко 40 година овај ризик чак 4,8 пута већи (47).

Поред узраста, припадност појединим расама или етничким групама такође се може сматати значајним фактором. Већа учесталост ГДМ уочена је код жена азијског или хиспанског порекла у поређењу са женама других расних, односно етничких припадности (48).

Такође, као значајан чинилац издваја се и социоекономско стање. Примећено је да жене нижег социоекономског статуса, односно нижег образовања и лошијег материјалног статуса, имају већи ризик да оболе од ГДМ. Извесно је да сиромаштво, услед лошијих услова живота, доприноси не само већем излагању штетним агенсима и одсуству протективних фактора, већ је и доступност здравствене неге ограничена. Тиме је учесталост ГДМ у овим маргиналним групама већа, а здравствене последице израженије (49).

Осим социодемографских фактора, присуство појединих обољења такође се доводи у везу са повећаним ризиком од појаве ГДМ. Међу овим болестима истиче се гојазност, која поред старије животне доби, представља значајан фактор ризика. Као одавно препознат чинилац, сматра се да гојазност има дозно-завистан однос са ризиком од појаве ГДМ, односно, са порастом степена гојазности расте и вероватноћа развоја ГДМ. У поређењу са оптимално ухрањеним женама (индекс телесне масе (ИТМ) од 18,4 kg/m² до 24,9 kg/m²), прекомерно ухрањене жене (ИТМ од 25,0 kg/m² до 29,9 kg/m²) имају 2,2 пута већи ризик да оболе. Са порастом степена гојазности, овај ризик драстично расте, тако да жене са гојазношћу I степена (ИТМ од 30,0 kg/m² до 34,9 kg/m²) имају 4 пута већи ризик, жене са гојазношћу II степена (ИТМ од 35,0 kg/m² до 39,9 kg/m²) 5,8 пута већи ризик, а жене са гојазношћу III степена (ИТМ преко 30,0 kg/m²) имају чак 7,6 пута већи ризик да развију ГДМ у поређењу са оптимално ухрањеним женама. Осим самог степена гојазности, од великог значаја је и дистрибуција масног ткива. Штетни ефекти гојазности првенствено су повезани са висцералном дистрибуцијом масти, услед чега жене са овим типом гојазности имају већи ризик да развију ГДМ у поређењу са оним женама чија је дистрибуција масти доминантно поткожна (50).

Историја ГДМ у претходним трудноћама представља значајан фактор ризика за поновну појаву обољења. Вероватноћа рекурентног ГДМ зависи од присуства других фактора ризика, пре свега гојазности, старије животне доби и прекомерног прираста у телесној тежини током трудноће (51). Осим личне историје ГДМ, од значаја је и породична историја дијабетеса. Мета-анализа Moosazadeh и сарадника је показала да жене са позитивном породичном анамнезом имају 3,5 пута већи ризик да оболе од ГДМ (52). Посебно се издваја веза историје Т2ДМ код сродника првог или другог реда. Уочена веза вероватно настаје као резултат

удруженог утицаја различитих фактора присутних у породици - од навика стечених у породици, преко сличне изложености штетним факторима, до генетске предиспозиције. Осим фактора ризика, Т2ДМ и ГДМ деле и сличну патогенезу, што је разлог због ког се породична историја Т2ДМ често узима у обзир при индивидуалној процени ризика од настанка ГДМ (53).

Све већи број истраживања препознаје синдром полицистичних јајника као значајан фактор ризика за развој ГДМ. Овај синдром, који се одликује инсулинском резистенцијом и повећаним лучењем андрогених хормона, доприноси настанку ГДМ кроз више међусобно повезаних механизма. Инсулинска резистенција, као основна карактеристика синдрома полицистичних јајника, представља значајни механизам у патогенези ГДМ. Истовремено, хиперандрогенизам може утицати на развој и функцију постељице, доводећи до њених структурних и функционалних поремећаја. Ови поремећаји могу додатно допринети дисрегулацији хормона код оболелих жена, а тиме и утицати на развој већег броја компликација у трудноћи, укључујући и ГДМ (54).

Животни стил, односно навике појединаца, такође могу значајно утицати на појаву ГДМ. Неправилна исхрана и недостатак физичке активности су до сада добро истраживани. Тзв. „западни“ начин исхране, који се одликује високим уносом црвеног меса и месних прерађевина, заслађене хране, рафинисаних житарица и брзе хране, у периоду пре зачећа и раној трудноћи носи већи разик од настанка ГДМ. Са друге стране, повећан унос живинског меса и рибе, као и воћа, поврћа, легуминоза и јаја повезан је са мањим ризиком од настанка обољења (55,56). Истовремено, редовна физичка активност у раној трудноћи значајно умањује ризик од ГДМ. Истраживања су показала да придржавање препорученом минимуму од 150 минута интензивне физичке активности недељно умањује ризик од настанка ГДМ за 6%. Однос физичке активности и ризика је инверзно линеарно дозно-завистан, односно са порастом степена физичке активности вероватноћа оболевања од ГДМ опада (57).

Истраживања указују да су штетне навике, попут пушења дувана, такође повезане са повишеним ризиком од развоја ГДМ. Жене које наставе да пуше у току трудноће имају 65% већи ризик од појаве ГДМ у поређењу са женама које никада нису биле пушачи (58). Осим активног пушења, на повећање ризика може утицати и пасивна изложеност дуванском диму. Према мета-анализи Zhang и сарадника, код жена које су пасивно изложене дуванском диму постоји 47% већи ризик за настанак ГДМ у поређењу са женама које нису изложене дуванском диму (59).

Претходно описани фактори (Слика 2) могу се сматрати познатим, детаљно изученим и утврђеним факторима. Међутим, с обзиром на то да ови фактори нису увек присутни код оболелих жена, новија истраживања преусмеравају фокус на мање познате придружене чиниоце, како срединске, тако и генетске.



Слика 2. Установљени фактори ризика за настанак ГДМ

Опсежна истраживања из области животне средине и њеног утицаја на здравље до сада су идентификовала бројне агенсе који повећавају ризик од настанка ГДМ. У мета-анализи Yao и сарадника (60) показано је да изложеност већим концентрацијама загађујућих материја из животне средине, попут полихлорованих бифенила (енгл. *polychlorinated biphenyls* - PCBs), пер и полифлуороалкилних супстанци (енгл. *per-/polyfluoroalkyl substances* - PFASs), фталата (енгл. *phthalates acid esters* - PAEs) и полибромованих дифенил етара (енгл. *polybrominated diphenyl ethers* - PBDEs) доводи до појаве ГДМ. Значајан фактор представља и изложеност већим количинама фенола, од којих се на првом месту истиче бисфенол А (енгл. *bisphenol A* - BPA), једињење широко заступљено у пластици и епокси смолама. Осим тога, бројне студије су утврдиле јасну повезаност између изложености органофосфорним ретардантима пламена (енгл. *organophosphorus flame retardants* – OPFRs) и повећаног ризика од настанка ГДМ. Истовремено, значајан утицај на појаву болести има и повећана изложеност тешким металима, од којих се истичу арсен и кадмијум, али и одређеним микроелементима, попут селена (61,62).

Уопштено говорећи, сматра се да изложеност агенсима из животне средине потпомаже стварање слободних радикала и развијање хроничне инфламације, познатим механизмима који учествују у развоју ГДМ. У досадашњој литератури, као додатни механизми којима ови агенси делују наводе се и ендотелна дисфункција, повећање цревне пермеабилности и поремећај цревног микробиома. Ови механизми илустровани су на Слици 3.



Слика 3. Загађујуће материје из животне средине као фактори ризика у настанку ГДМ.

Појава болести у значајној мери зависи и од варијација појединих гена. Опсежна мета-анализа асоцијационих студија целокупног генома (енгл. *Genome-Wide Association Studies - GWAS*) која је укључила 5485 жена оболелих од ГДМ и 347 856 здравих жена идентификовала је варијације гена *MTNR1B*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A-CDKN2B* и *HKDC1* као значајне у развоју ГДМ (63). Поред варијација ових гена, указано је и на повезаност оболевања од ГДМ са варијацијама гена за супстрат-1 инсулинског рецептора (енгл. *insulin receptor substrate-1 - IRS-1*) и глутатион трансферазе (енгл. *glutathione S-transferase - GST*) (64).

Последњих година, истраживања усмерена на сложену етиологију мултифакторских болести све учесталије се баве удруженим утицајем различитих фактора на њихов настанак. Познато је да варијације појединих гена, чији су продукти задужени за детоксикацију, могу моделовати одговор на изложеност агенсима из животне средине, чиме се може закључити да појава болести зависи како од изложености агенсу тако и од реакције организма условљене урођеним разликама. Испитивање удруженог ефекта гена и средине потенцијално може дати одговор на питање зашто поједине жене оболе упркос мањој изложености штетним факторима и обратно, зашто поједине жене не оболе упркос већој изложености. Овакав дизајн, односно студија интеракције гена и средине (енгл. *Gene – Environment Interaction Study*), постао је актуелан последњих година. Интеракција гена и средине представља утицај изложености загађујућим материјама из животне средине на појаву болести код особа са различитим генотиповима, као и утицај генотипова на појаву болести у условима различите изложености загађујућим материјама из животне средине (65).

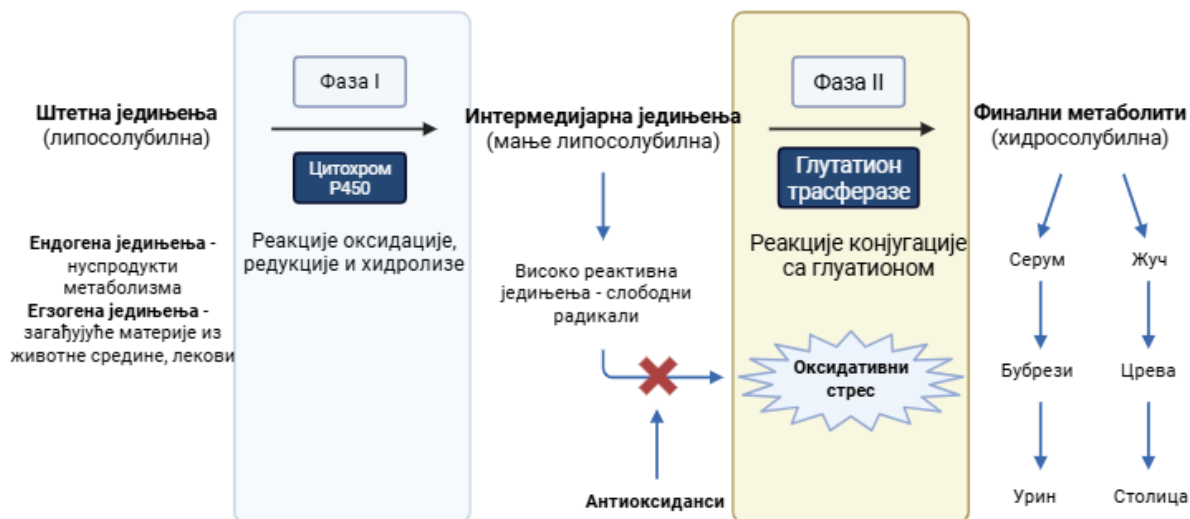
1.2. Глутатион трансферазе

Глутатион трансферазе (енгл. *Glutathione S-transferases* – *GSTs*) чине суперфамилију ензима од кључне важности за заштиту ћелија од штетног дејства разноврсних ендогених и екзогених једињења. Зависно од локализације, GST могу се поделити у три фамилије: цитосолне GST, митохондријалне GST и микрозомалне GST. Фамилија цитосолних GST је највећа и даље се може поделити у седам класа: алфа (GSTA; пет чланова – GSTA1-5), му (GSTM; пет чланова – GSTM1-5), пи (GSTP; један члан – GSTP1), тета (GSTT, два члана – GSTT1-2), омега (GSTO; два члана – GSTO1-2), сигма (GSTS, један члан – GSTS1), и зета (GSTZ; један члан – GSTZ1). Ове класе показују карактеристичне структурне разлике које одређују специфичности њихове функције (66).

Свака цитосолна GST поседује два везујућа места: глутатион-везујуће место (G-место) и супстрат-везујуће место (H-место). Док се G-место не разликује значајно између GST класа и њихових чланова, H-места показују значајне варијабилности у примарној структури и просторној организацији. Ова варијабилност подразумева разлике у аминокиселинском саставу и степену хидрофобности, односно хидрофилности, као и величини и облику супстрат-везујућег места. На пример, GSTM класу карактерише пространо, хидрофобно H-место, погодно за везивање већих, изразито хидрофобних супстрата, попут полицикличких ароматичних угљоводоника (енгл. *polycyclic aromatic hydrocarbons* - *PAHs*). Са друге стране, GSTZ класа има најмање, хидрофилно H-место, погодно за везивање мањих, слабије хидрофобних супстрата, попут дикарбонилних једињења (67). H-место GSTT класе је карактеристично по томе што је делимично оклудирано, односно има узак тунел, те је приступ омогућен само мањим хидрофобним супстратима (68). Захваљујући овим разликама, цитосолни GST ензими могу везивати широк спектар структурално и хемијски различитих једињења.

1.2.1. Улоге глутатион трансфераза

Кључна улога GST ензима је у фази II детоксикације различитих ендогених и екзогених једињења, што је приказано на Слици 4. Ови ензими катализују конјугацију редукованог глутатиона (GSH) са електротрофилним супстратима, односно токсичним и канцерогеним једињењима. Овако створени глутатион конјугат је хидрофилан и тиме погодан за елиминацију путем столице или урина (Слика 4) (66,69).



Слика 4. Фазе у детоксикацији штетних једињења.

Међу екзогеним једињењима чија се детоксикација одвија уз учешће GST налази се велики број супстанци из животне средине, укључујући различите пестициде, хербициде и канцерогене. Посебно се истиче њихова улога у елиминацији PAH, са најзначајнијим представником бензо(а)пиреном (енгл. *benzo(a)pyrene* - BaP), као и нитрозамина и метала (70–72). Ове супстанце су широко распрострањене у животној средини, услед чега су потенцијални путеви уноса вишеструки, укључујући ингестију контаминираних хране и воде, као и удисање загађеног ваздуха (73–75).

Поред елиминације загађујућих материја из животне средине, GST имају и значајну улогу у елиминацији ендогенних једињења насталих као последица оксидативног стреса у организму, што је од посебног значаја за одржавање ћелијског интегритета. Наиме, слободни радикали доводе до пероксидације липида у мембранама ћелија, при чему као резултат настају секундарна реактивна једињења, односно липидни хидропероксиди. Ова једињења су нестабилна, те се брзо разграђују до реактивнијих, као што су епоксидалдехиди, 2-алкенали и кетоалдехиди. GST сузбијају оксидативно оштећење кроз своју слабу глутатион-пероксидазну активност, редукујући липидне хидропероксиде (фосфолипидни и холестерил-хидропероксиди), чиме онемогућавају настанак токсичнијих крајњих продуката. Истовремено, поједине GST катализују реакције конјугације GSH са овим крајњим продуктима, чиме се онемогућава даље оксидативно оштећење (66).

Осим своје најзначајније улоге у детоксикацији и заштити од оксидативног оштећења, GST имају и друге функције у организму. Једна од ових улога је у биосинтези стероидних хормона, где учествују у реакцијама изомеризације. Осим тога, GST испољавају и неензимске активности. Поједине класе GST могу деловати као сигнални молекули, односно учествују у ћелијској сигнализацији, првенствено кроз инхибицију JNK сигналног пута (66).

Међу мање истакнутим, али једнако важним функцијама је и улога GST у интраћелијском транспорту. Захваљујући способности да ковалентно и нековалентно везују различита хидрофобна једињења, попут хема, билирубина, PAH, стероидних и тиреоидних хормона, ови ензими носили су назив лигандини (66).

Свака реакција везивања посредована GST ензимима носи са собом значајну метаболичку потрошњу, пре свега кроз елиминацију GSH. Како би се нивои GSH одржавали оптималним, неопходна је и потрошња NADPH, односно редукционог средства. Сходно томе, у условима продужене изложености организма високим концентрацијама токсичних и канцерогених једињења може довести до исцрпљивања ових значајних елемената, што компромитује детоксикациони капацитет, доводи до акумулације штетних једињења и нарушава редокс хомеостазу (66).

Предуслов за ефикасну елиминацију штетних једињења, а тиме и одржавање редокс хомеостазе, је оптимално функционисање GST. Нивои и активност ових ензима регулисани су сложеним транскрипционим и генетским факторима. Под физиолошким условима, експресија гена који кодирају GST је релативно ниска. Међутим, у случају оксидативног стреса, долази до израженије експресије и транскрипције како би се повећао капацитет неутрализације. Ови процеси се започињу активацијом Nrf2-Kear1/ARE сигналног пута. Када постоје виши нивои слободних радикала, долази до оксидације Kear1 (енгл. *Kelch-like ECH-associated protein 1*), чиме је његово уобичајено везивање за Nrf2 (енгл. *nuclear redox sensitive erythroid 2-like transcription factor*) онемогућено. Захваљујући томе, омогућена је транслокација Kear1 у једро и везивање за специфична места на промотерима гена (енгл. *antioxidant response elements* - AREs) који кодирају GST. Оваква реакција иницира њихову транскрипцију, што резултира повећаном синтезом GST и јачањем ћелијске одбране од оксидативног оштећења (76).

Услед различитих фактора може доћи то генетског утишавања (енгл. *gene silencing*), најчешће као резултат епигенетских промена, као што је хиперметилација промотера, или

репресије гена посредованом микроРНК, која инхибира транслацију одговарајућих иРНК молекула (77). У том случају, транскрипција је отежана, што резултира изостанком или умањеном синтезом GST.

1.2.2. Делециони полиморфизми гена за *GSTM1* и *GSTT1*

Полиморфизми гена се дефинишу као присуство две или више варијација у секвенци гена, који су присутни у више од 1% здраве популације. До сада је идентификовано више од 15 милиона различитих генских полиморфизама у људском геному. Далеко најчешћи облик генског полиморфизма је измена у појединачним базним паровима (полиморфизми једног нуклеотида, енгл. *single nucleotide polymorphism* - *SNP*). Нешто ређе варијације су делециони и инсерциони полиморфизми, које одликује одсуство (делеција) или присуство додатних (инсерција) нуклеотидних секвенци (78,79).

Највећи део генских варијација нема значајног утицаја, односно продукт гена са овим варијацијама неће бити значајно функционално другачији. Међутим, поједини *SNP* могу утицати на функцију протеина, услед чега се такве варијације често називају функционалним полиморфизмима гена. У случају инсерција и делеција, ефекат варијације је знатно упадљивији. Инсерција читаве нуклеотидне секвенце може резултовати потпуно другим продуктом, док делециони полиморфизам може потпуно онемогућити синтезу протеина који тај ген кодира. У контексту утицаја на људско здравље, управо делециони полиморфизми често представљају најзначајнији ризик, односно генетску предиспозицију за развој многих болести (78,79).

Синтеза GST ензима у потпуности изостаје уколико постоји њихова хомозиготна делеција, што резултира потпуним губитком ензимске активности, односно нултим генотипом (66). Како GST ензими играју кључну улогу у фази II биотрансформације (приказано на Слици 4), њихов изостанак значајно компромитује детоксикационе капацитете ћелије. Последиčno, ћелија постаје знатно осетљивија на штетно дејство различитих ендогених и екзогених једињења и резултујућег оксидативног стреса, као и на канцерогене ефекте бројних агенаса. Ова појачана осетљивост може значајно утицати на повећање ризика за развој болести чија се патогенеза базира на поремећају редокс хомеостазе, као и малигнитета. У досадашњој литератури описани су само делециони полиморфизми гена за *GSTM1* и *GSTT1* класе (80).

Истраживања утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* показала су повезаност са оболевањем од неуролошких болести, (81,82), метаболичких поремећаја (83), хипертензије (84) и хроничне болести бубрега (85). Такође, код особа са *GSTM1* и *GSTT1* нултим генотипом уочен је повећан ризик од развоја различитих малигних тумора, укључујући колоректални карцином (86), карцином бешике (87) и бубрега (88), као и леукемија (89). Код великог броја ових поремећаја посебно се истиче присуство двоструког нултог генотипа код оболелих, односно делеционих полиморфизама гена и за *GSTM1* и за *GSTT1*.

Када је у питању утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* на појаву ГДМ, епидемиолошке студије су врло ретке, а резултати су често контрадикторни. Поједина истраживања указују на 1,7 пута већи ризик од оболевања код жена које су носиоци делеционог полиморфизма гена за *GSTM1* и два пута већи ризик код жена носиоца делеционог полиморфизма гена за *GSTT1* (90). Друга студија није пронашла повезаност оболевања од ГДМ ни са једним делеционим полиморфизмом (91). Управо чињеница да постоји недовољан број истраживања, као и да су резултати нама доступних литературних података веома различити, указује на неопходност додатних мултидисциплинарних студија. Будућа истраживања требало би да обухвате генетски различите популације, као и да

испитају ефекат других етиолошких фактора, укључујући срединске, чији утицаји могу бити од суштинског значаја за разумевање етиологије овог обољења.

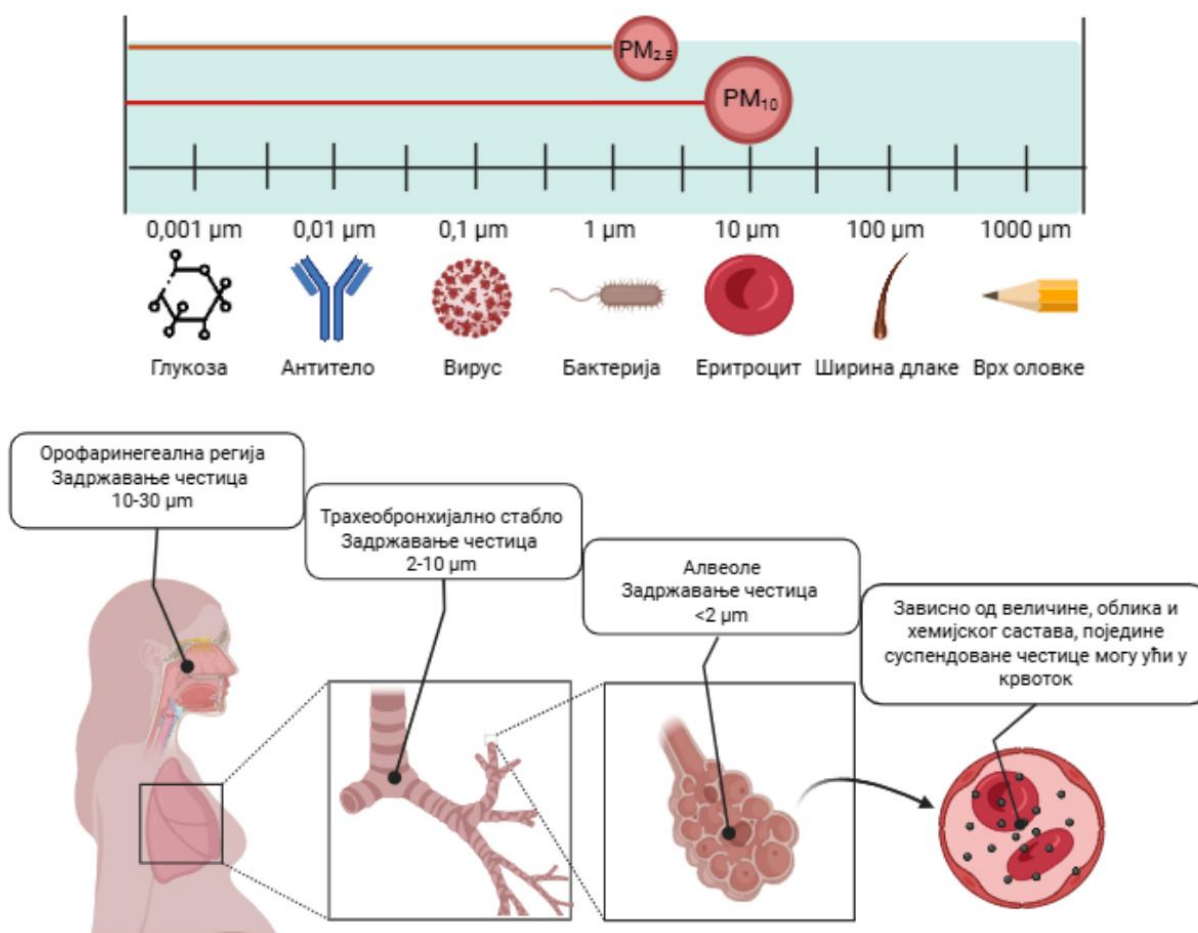
1.3. Загађење ваздуха

Аерозагађење представља присуство хетерогене смеше великог броја штетних загађујућих материја у ваздуху, које могу бити у гасовитој, течној или чврстој форми (92). У светлу све израженијих климатских промена, бројна истраживања су препознала аерозагађење као глобални здравствени и еколошки проблем. Штетни ефекти ових материја не манифестују се само на нивоу људског здравља, већ имају далекосежне последице и по биодиверзитет и функционалност екосистема у целини, чак и када се налазе у нижим концентрацијама (93,94). Осим непосредног утицаја на људско здравље, аерозагађење има и значајне индиректне ефекте кроз убрзавање климатских промена. Поједине загађујуће материје из ваздуха, попут полицикличних ароматичних угљоводоника, чађи и озона, доприносе глобалном загревању, чиме се ствара зачарани круг у ком здравствене последице постају све бројније и израженије (95).

Извори загађујућих материја из ваздуха су многобројни и грубо се могу класификовати у две основне категорије: природни и антропогени. Као велики природни емитери истичу се вулканске ерупције, шумски пожари, процеси ерозије земљишта и пешчане олује. Међутим, са порастом индустријализације, далеко већу улогу добијају антропогени извори, међу којима процеси сагоревања фосилних горива чине најзначајнији извор (96). Као један од историјски најобимнијих показатеља значаја антропогених извора истиче се Лондонски смог 1952. године, када је аерозагађење за пет дана однело животе 12 000 људи, при чему су последице изложености у интраутерином периоду и раном детињству видљиве и данас (97,98). У савременом добу, сагоревање фосилних горива остаје један од најзначанијих антропогених извора, било у виду сагоревања угља за потребе грејања или сагоревања течних горива у саобраћају (99).

Загађујуће материје су бројне и врло хетерогене, а према настанку се често класификују на примарне и секундарне. Примарне загађујуће материје, као што су сумпор диоксид (SO_2), оксиди азота (NO_x), угљен моноксид (CO), испарљива органска једињења (енгл. *volatile organic compounds* - *VOCs*) и примарне суспендоване честице, директно се емитују из извора, те се у атмосфери налазе у непромењеном облику. Са друге стране, секундарне загађујуће материје, као што су приземни озон (O_3) или секундарне суспендоване честице, настају у атмосфери у хемијским реакцијама између примарних, често под утицајем метеоролошких фактора (100).

Као главни индикатор аерозагађења издвајају се суспендоване честице (енгл. *particulate matter* - *PM*), које се због најјачег ефекта на здравље сматрају најзначајнијим загађујућим материјама. РМ представљају комплексну мешавину бројних органских и неорганских компоненти, укључујући угљенично језгро, сулфате, нитрате, РАН, метале и биолошке материје, услед чега могу имати различите физичке и хемијске карактеристике. Захваљујући овој хетерогености, испољавају веома различите здравствене ефекте, како токсичне тако и канцерогене. Из тог разлога, класификација се најчешће врши према аеродинамском дијаметру, при чему су предмет највећег броја истраживања РМ аеродинамског дијаметра мањег од $2,5\ \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) и $10\ \mu\text{m}$ (PM_{10}). Величина суспендованих честица највећим делом одређује ниво респираторног тракта до којих ће ове честице доспети, односно какве ће бити здравствене последице, док, поред величине, њихов облик и хемијски састав одређују да ли ће проћи алвеоло-капиларну мембрану и доспети у циркулацију (100). Класификација суспендованих честица према аеродинамском дијаметру и њихов ниво депоновања илустровани су на Слици 5. Осим РМ, велики значај имају и поједини гасови, попут приземног O_3 , који се истиче снажним оксидативним потенцијалом, као и NO_x , који представљају индикатор саобраћајног загађења, те су карактеристични за урбане средине.



Слика 5. Класификација суспендованих честица према аеродинамском дијаметру и нивои депонованја зависно од аеродинамског дијаметра.

1.3.1. Утицај загађеног ваздуха на здравље

Истраживања здравствених ефеката који настају услед изложености загађеном ваздуху показују алармантне резултате. Процењено је да је у 2021. години, аерозагађење узроковало 8,1 милион смртних случајева, чиме представља други водећи фактор ризика за преураћену смрт (101,102). Досадашња литература је превасходно била усредсређена на његов утицај на респираторни (103,104) и кардиоваскуларни систем (105–107), као и на онкогенезу (108–110), где су ови ефекти најизраженији. Ипак, савремени истраживачки напори постају све усмеренији на испитивање ефеката аерозагађења у контексту патогенезе различитих поремећаја, укључујући неуролошке и неуроразвојне (111,112) и бубрежне (113), чије је повезивање са инхалаторним агенсима дуго било запостављено. Такође, нова истраживања указују на штетни утицај изложености загађујућим материјама из ваздуха на ток и исход трудноће, укључујући повећан ризик од настанка гестацијске хипертензије и прееклампсије (114,115) као и деформитета плода (116), превременог порођаја и ниске порођајне масе (117). Поред наведених, приметан је пораст истраживања која упућују на значајну улогу аерозагађења у етиологији метаболичких поремећаја (118,119).

С обзиром на велику хетерогеност загађујућих материја у ваздуху, не постоји јединствени механизам којим аерозагађење доводи до ових поремећаја здравља. У контексту метаболичких поремећаја, попут ГДМ, највероватније је да бројне загађујуће материје из ваздуха доводе до повећаног оксидативног стреса и хроничне инфламације, ендотелне дисфункције и поремећаја β -ћелија, са значајном инсулинском резистенцијом периферних ткива (120).

У оквиру ових процеса, $PM_{2.5}$ имају посебан значај. Због свог малог дијаметра могу прећи алвеоло-капиларну баријеру и путем крвотока доспети до удаљених органа (121). Овако дисеминоване, честице се могу наћи у интестицијуму, па чак и у самим ћелијама, где изазивају различите ефекте у зависности од њихове концентрације, састава, али и учесталости изложености (122). Високе концентрације при краткотрајном излагању изазивају акутне ефекте као што су нагла продукција слободних радикала, значајно оксидативно оштећење ДНК, поремећај функције ендоплазматског ретикулума, као и појава некрозе. При честој изложености нижим концентрацијама, слободни радикали се акумулирају у мањој мери, настала ДНК оштећења су блажа и ендоплазматски ретикулум доживљава мањи стрес. Према томе, долази до застоја у ћелијском циклусу, активације апоптотских путева и аутофагије. При овом блажем али дуготрајном излагању, активирају се други, потенцијално штетни адаптивни механизми, попут епигенетских промена и хроничне инфламације (123). Сви ови процеси удружено могу значајно повећати ризик од настанка ГДМ.

Иако веће честице (фракције PM_{10}) не могу проћи алвеоло-капиларну баријеру, њихово задржавање у плућима изазива каскаду патолошких процеса који индиректно доприносе развоју ГДМ. Накупљање ових честица у плућима активира локални инфламаторни одговор, карактерисан инфилтрацијом полиморфонуклеарним ћелијама и повећаном продукцијом проинфламаторних цитокина. Медијатори запаљења, укључујући $TNF-\alpha$, $IL-6$ и $IL-1\beta$, прелазе у системску циркулацију, изазивајући хроничну инфламацију ниског степена. Паралелно, ове честице изазивају повећано стварање слободних радикала, што директно доводи до оксидативног стреса. Ова два процеса, хронична инфламација и оксидативни стрес, удружено доприносе развоју инсулинске резистенције у периферним ткивима (124).

Сличан ефекат има и приземни O_3 , који делује првенствено на нивоу плућа. Услед изузетно велике реактивности, своје дејство испољава на површини респираторног епитела, пре него што доспе до алвеоло-капиларне мембране. Према томе, на нивоу респираторног тракта изазива јако оксидативно оштећење и активира локални инфламаторни одговор (125). Овако створени проинфламаторни цитокини могу прећи у системску циркулацију, изазивајући инфламацију ниског степена, чиме учествују у патогенези поремећаја гликорегулације (126).

NO_2 , гас карактеристичан за урбане средине, изазива сличне ефекте. Истраживања су показала да изложеност NO_2 значајно повећава продукцију слободних радикала и проинфламаторних цитокина, уз истовремено смањење нивоа редукованог глутатиона, односно исцрпљивање антиоксидативних капацитета (127). Иако се ови ефекти, као и у случају изложености O_3 , примарно јављају у плућима, поједина истраживања указују на постојање оксидативног оштећења у другим ћелијама, попут кардиомиоцита, указујући на могуће системско дејство (128).

Иако експериментална истраживања пружају увид у потенцијалне биолошке механизме којим загађујуће материје из ваздуха доводе до појаве ГДМ, људски организам представља комплексни систем у ком постоји низ других фактора који могу утицати на патогенетске процесе. С обзиром на то, за свеобухватно сагледавање утицаја аерозагађења на појаву ГДМ, неопходна су квалитетна епидемиолошка истраживања. У доступној литератури, постоји веома мали број таквих истраживања, при чему су добијени резултати често неконзистентни. Док резултати појединих истраживања указују на повећан ризик од појаве ГДМ код жена изложених вишим концентрацијама загађујућих материја (129,130), друга не откривају значајан утицај (131). Недостатак конзистентности у резултатима поменутих студија може се приписати различитим методолошким приступима у процени изложености загађујућим материјама, утицају придружених фактора (као што су неправилна исхрана, недостатак физичке активности, пушење дувана и др.), као и индивидуалним генетским варијацијама. Управо из тог разлога, јавља се потреба за комплексним мултидисциплинарним

истраживањима која ће испитивати удружени ефекат различитих срединских и генетских фактора.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

У овом истраживању дефинисани су следећи циљеви:

1. Да се у групи гравидних жена са дијагностикованим гестацијским дијабетес мелитусом и у групи здравих гравидних жена одреди учесталост делеционог полиморфизма гена за *GSTM1* и *GSTT1*, односно да се испита да ли делециони полиморфизми гена за *GSTM1* и *GSTT1* представљају факторе ризика за појаву гестацијског дијабетес мелитуса.
2. Да се у групи гравидних жена са дијагностикованим гестацијским дијабетес мелитусом и здравих гравидних жена процени експозиција појединим загађујућим материјама из ваздуха у различитим триместрима трудноће
3. Да се у групи гравидних жена са дијагностикованим гестацијским дијабетес мелитусом и у групи здравих гравидних жена испита да ли удруженост делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха утиче на појаву гестацијског дијабетес мелитуса.
4. Испитати однос делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености мајки појединим загађујућим материјама из ваздуха са хистопатолошким променама у постелици.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Тип студије, место и време истраживања

Ово истраживање дизајнирано је као студија случајева и контрола. Испитанице су регрутоване у Болници за гинекологију и акушерство Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић - Дедиње“, у периоду од септембра 2023. године до маја 2024. године. Други део истраживања обухватио је жене оболеле од ГДМ. Овај део дизајниран је као студија пресека, са циљем процене хистопатолошких промена у постелици.

3.2. Испитанице

Истраживање је укључило 277 испитаница подељених у две групе – 133 испитанице оболеле од ГДМ и 144 здраве испитанице (група контрола). Други део истраживања, у ком су процењиване хистопатолошке промене у постелицама жена оболелих од ГДМ, услед неадекватности узорака ткива обухватио је 119 испитаница. Све испитанице су укључене у периоду хоспитализације ради порођаја.

Дијагноза ГДМ постављена је у периоду од 24. до 28. гестацијске недеље према критеријумима Америчке асоцијације за дијабетес (енгл. *American Diabetes Association - ADA*) и Интернационалне асоцијације за дијабетес и трудноћу (енгл. *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups - IADPSG*). Према наведеним критеријумима, ГДМ се дијагностикује након теста оралног оптерећења глукозом (енгл. *oral glucose tolerance test - OGTT*) са 75g глукозе, уколико је прекорачена макар једна од следећих вредности гликемије:

- наште – 5,1 mmol/l
- након 1ч – 10,0 mmol/l
- након 2ч – 8,5 mmol/l.

Критеријуми за искључење били су:

- постојећи дијабетес мелитус тип 1 (Т1ДМ) или тип 2 (Т2ДМ),
- дијагностикован ГДМ у претходној трудноћи,
- вишеплодне трудноће,
- поремећаји бубрега,
- аутоимунске болести и примена кортикостероидне терапије,
- жене испод 18 година старости,
- жене које су годину дана пре трудноће и/или током трудноће имале стално боравиште у иностранству,
- жене које су више од три пута мењале адресу становања у периоду од три месеца пре последње менструације до краја трудноће.

3.3. Прикупљање података

Подаци о узрасту, постојању ГДМ у текућој трудноћи, паритету, датуму последње менструације и гестацијској зрелости, телесној висини, телесној тежини пре трудноће, прирасту у телесној тежини у току трудноће, начину порођаја и модалитету терапије ГДМ преузети су из медицинске документације. За сваку испитаницу, из вредности телесне тежине пре трудноће, телесне тежине пре порођаја и телесне висине прерачунати су индекс телесне масе пре трудноће и индекс телесне масе пре порођаја (ИТМ; енгл. *body mass index - BMI*) према формули $\text{ИТМ (kg/m}^2\text{)} = \text{телесна тежина (kg)} / \text{квадрат телесне висине (m}^2\text{)}$.

За потребе процене индивидуалне експозиције појединим загађујућим материјама из ваздуха прикупљени су резиденцијални подаци и подаци о навикама пушења дувана.

Резиденцијални подаци обухватили су податке о тренутној адреси становања, евентуалним променама адресе становања у периоду од три месеца пре последње менструације до краја трудноће, као и просечно време проведено у затвореном и отвореном простору за исти период. Ови подаци прикупљени су усменим анкетирањем испитаница.

3.4. Анализа присуства делеција гена за *GSTM1* и *GSTT1*

Поступак утврђивања присуства делеција вршио се молекуларно-биолошким техникама анализе узорак крви добијених од свих испитаница у овом истраживању.

Прикупљање узорака крви

По пријему у болницу ради порођаја, свим испитаницама је узет узорак крви венепункцијом из кубиталне вене, уз поштовање правила асепсе и антисепсе. Крв је узета у запремини од 5 ml, користећи вакуумски систем и епрувете са етилен диамил тетра сирћетном киселином (EDTA) како би се спречила коагулација. Прикупљени узорци чувани су на температури од -20°C док се није приступило изолацији ДНК.

Изолација ДНК

Изолација ДНК извршена је методом исољавања (енгл. *salting-out*) (132). Ова метода се базира на изолацији ДНК из леукоцита периферне крви након лизе ћелија и уклањања остатака мембрана. У следећим корацима, употребом јонских детерџената извршено је ослобађање молекула ДНК из нуклеопротеинских комплекса. Целокупна процедура обухватила је следеће кораке:

1. Прављење смеше од 400 µl крви испитаница и 700 µl пуфера за лизу еритроцита у тубама запремине 1,5 ml
2. Центрифугирање туба 60 секунди на 14000 обртаја, након чега се отклања супернатант
3. Ресуспендовање талог у 1 ml пуфера за лизу еритроцита
4. Центрифугирање туба 60 секунди на 14000 обртаја, након чега се поново отклања супернатант
5. Понављање корака 2-4 уколико је више од 50% талог пребојено у црвено
6. Ресуспензија талог у пуферу за лизу леукоцита, додавање 20 µl протеиназе К и 20 µl натријум-додецил сулфата
7. Инкубирање смеше у термостату на 54°C, 60 минута
8. Додавање 1 ml 5 М натријум хлорида уз енергично мућкање
9. Центрифугирање туба три минута на 14000 обртаја
10. Пребацивање супернатанта са раствореном ДНК у нове тубе
11. Додавање хладног апсолутног етанола уз енергично мућкање након чега се формирају кончићи ДНК
12. Центрифугирање туба 60 секунди на 14000 обртаја
13. Отклањање супернатанта и додавање 1 ml хладног 70% етанола уз поновно енергично мућкање
14. Центрифугирање туба 60 секунди на 14000 обртаја
15. Отклањање супернатанта и сушење туба
16. Додавање 100 µl дестиловане воде

Ланчана реакција полимеразе (PCR)

Након изолације ДНК, узорци су подвргнути ланчаној реакцији полимеразе (енгл. *polymerase chain reaction - PCR*), *in vitro* методи умножавања појединих секвенци ДНК. У овом истраживању коришћена је мултиплекс варијанта PCR, односно PCR у којој су истовремено амплификоване секвенце гена за *GSTM1* и *GSTT1*. Реакциона смеша се састоји

од следећих компоненти: испитивани ДНК, Master Mix (x2) који обухвата нуклеотиде, ДНК полимеразу, магнезијум хлорид (MgCl₂) и пуфер за оптималне реакционе услове (EntiLink™, Elk Biotechnology, Вухан, Кина), затим специфичне прајмере за гене *GSTM1* и *GSTT1* (Metabion, Планег, Немачка) (Табела 1) и воду. Запремине свих ових компоненти приказане су у Табели 2.

Табела 1. Секвенце прајмера испитиваних гена уз дужину PCR фрагмената

Ген	Прајмер	PCR фрагмент (bp)
<i>GSTM1</i>	5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'	215
	5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3'	
<i>GSTT1</i>	5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCT-3'	480
	5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'	
<i>β-глобин</i>	5'-ACACAACCTGTGTTCAACTAGC-3'	119
	5'-CAACTTCATCCACGTTTACC-3'	

Табела 2. Компоненте и њихове запремине у припреми PCR смеше

Компонента	Запремина
ДНК за анализу	3 µl
PCR Master Mix (x2)	12,5 µl
Прајмер <i>GSTM1</i>	2 µl (1 µl <i>forward</i> + 1 µl <i>reverse</i>)
Прајмер <i>GSTT1</i>	2 µl (1 µl <i>forward</i> + 1 µl <i>reverse</i>)
Вода	5,5 µl

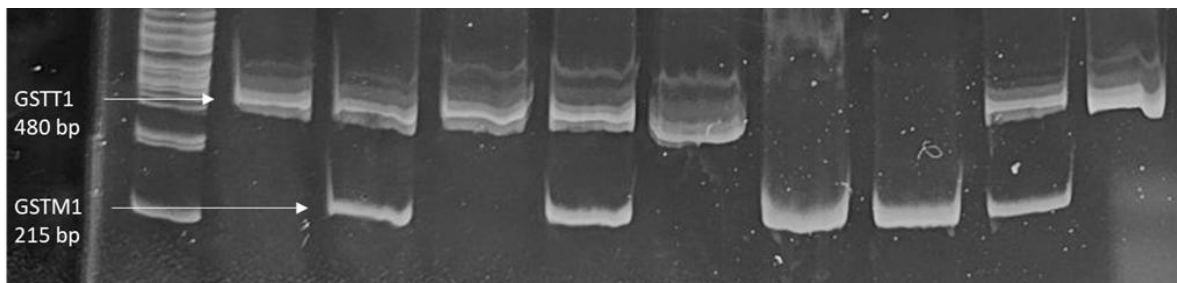
Поступак амплификације подразумевао је 30 циклуса са следећим поступцима и условима:

- Иницијална денатурација – 94°C, пет минута
- Денатурација - 94°C, 30 минута
- Анилинг - 69°C, 30 минута
- Екстензија - 72°C, 30 минута
- Финална екстензија - 72°C, 30 минута.

По завршетку PCR, појава амплификованих фрагмената проверавана је методом електрофорезе на 8% полиакриламидном гелу. Сам поступак извођења је следећи:

1. Припрема гела према стандардној лабораториској рецептури, уз употребу свеже припремљених компоненти како би се постигла оптимална полимеризација
2. Припрема стаклених плоча, након чега је гел наливен и остављен да полимеризује око 30 минута на собној температури
3. Постављање плоча са полимеризованим гелом у апарат за електрофорезу уз додавање пуфера
4. Наливање ДНК маркера у први бунарић и испитиваних ДНК фрагмената у следеће
5. Спровођење електрофорезе уз примену напона од 230 V у трајању од око 30 минута
6. Искључивање електрофорезе и бојење гелова у 0,5 µl/ml раствору етидијум бромида (AppliChem, Дармштат, Немачка).

Фрагменти су визуелизовани под ултраљубичастим светлом. Изостанак 215 bp фрагмента индиковало је делецију *GSTM1* гена, односно *GSTM1*-нулти генотип, док је изостанак 480 bp фрагмента индиковало делецију *GSTT1* гена, односно *GSTT1*-нулти генотип. Слика 6 представља визуелизацију ових фрагмената.



Слика 6. Визуелизација ДНК фрагмената гена за *GSTM1* и *GSTT1* на полиакриламидном гелу под ултраљубичастим светлом.

Уколико нису детектовани амплификовани ни *GSTM1* ни *GSTT1* фрагменти, реакција је поновљена додавањем прајмера за β -глобин ген (Табела 1), као интерне контроле. Овај поступак омогућио је искључивање лажно негативних резултата узрокованих лошим квалитетом ДНК или недовољном концентрацијом узорка.

3.5. Процена индивидуалне експозиције појединим загађујућим материјама из ваздуха

За потребе процене индивидуалне експозиције појединим загађујућим материјама из ваздуха извршена је просторна интерполација концентрација на адресама испитаница. У овом поступку коришћени су јавно доступни, верификовани подаци о квалитету ваздуха у 2022. и 2023. години, као и неверификовани подаци о квалитету ваздуха у 2024. години. Скупови података о квалитету ваздуха на територији Републике Србије доступни су на Порталу отворених података Агенције за заштиту животне средине (133) и обухватају просечне концентрације загађујућих материја у ваздуху измерене на мерним местима државне мреже за мониторинг квалитета ваздуха Републике Србије.

У склопу овог истраживања, из скупова података о квалитету ваздуха преузете су концентрације следећих загађујућих материја:

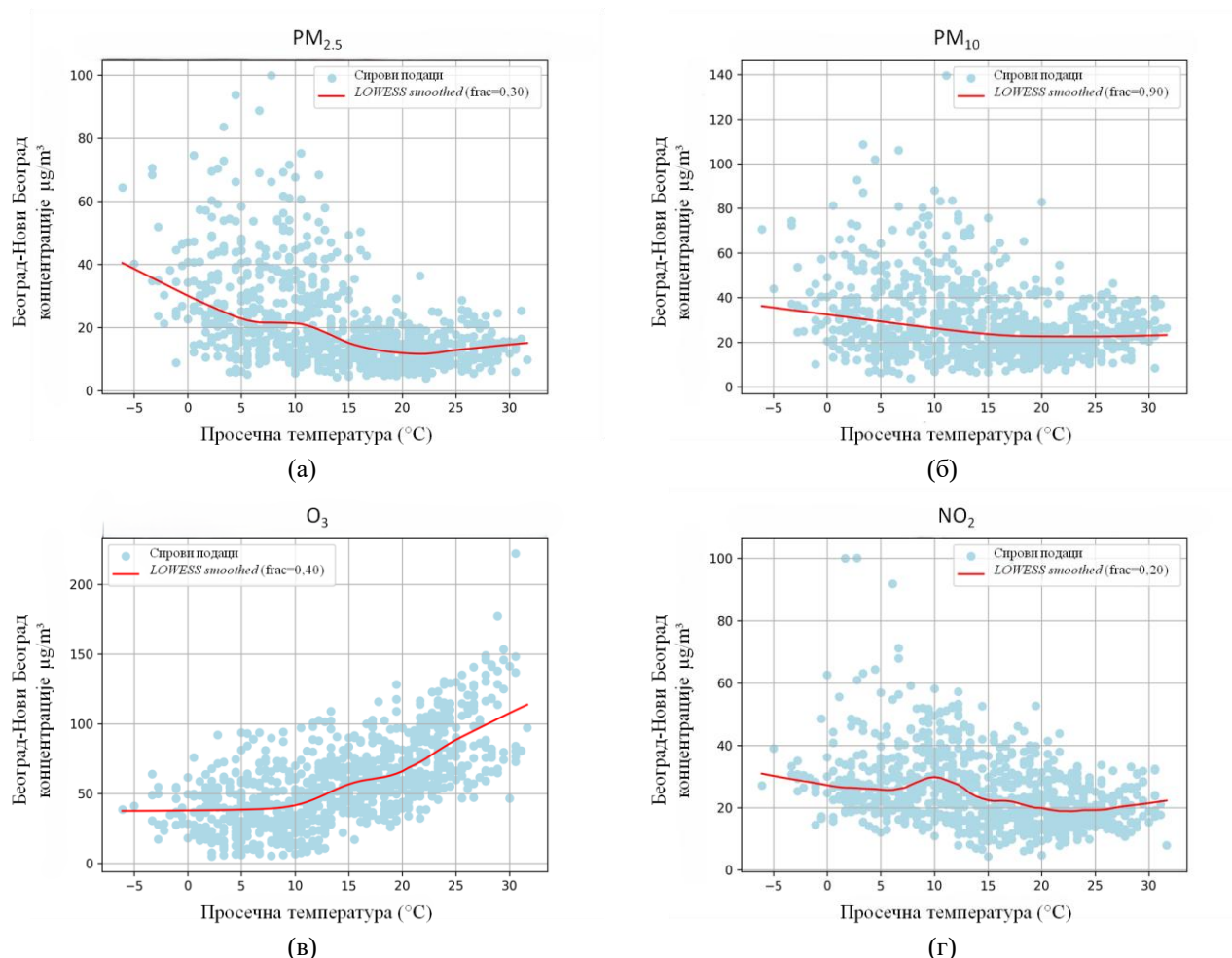
- суспендоване честице са аеродинамским дијаметром мањим од $2,5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$),
- суспендоване честице са аеродинамским дијаметром мањим од $10 \mu\text{m}$ (PM_{10}),
- приземни озон (O_3)
- азот-диоксид (NO_2).

Увидом у наведене скупове података и Годишње извештаје о стању квалитета ваздуха у Републици Србији за 2022. и 2023. годину Агенције за заштиту животне средине (134,135), уочава се да средње годишње концентрације сумпор-диоксида (SO_2) нису биле прекорачене ни на једном мерном месту, те анализа утицаја SO_2 није обухваћена овим истраживањем.

У скуповима података, концентрације $\text{PM}_{2.5}$, PM_{10} и NO_2 исказане су кроз просечне дневне вредности, док је O_3 исказан кроз максималне дневне осмочасовне концентрације, због уобичајених дневних варијација.

С обзиром на значајне сезонске варијације уочене у датим подацима, извршено је препроцесовање података техником непараметарске локалне регресије (енгл. *locally weighted scatterplot smoothing* - LOWESS) (136). Ова регресија базира се на заравњивању криве дијаграма расејања користећи предикторску варијаблу. Како су сезонске варијације блиско повезане са температурама ваздуха, као предикторска варијабла коришћене су просечне дневне вредности температуре ваздуха преузете из Метеоролошких годишњака Републичког хидрометеоролошког завода Републике Србије (137). У ове сврхе коришћен је *Python* пакет *statmodels* (верзија 3.10). У току процесовања података овом техником неопходно је дефинисати *frac* параметар (односно удео података укључених у регресију) за свако

појединачно мерно место. Како би се избегло претерано или недовољно заравњивање криве дијаграма расејања, тј. осигурао одабир оптималног *frac* параметра, коришћен је *sklearn* пакет (функције *train_test_split* и *mean_squared_error*). Ове функције базирају се на машинском учењу које утврђује *frac* параметар са најмањом средњом квадратном грешком. Дијаграми расејања са сировим подацима и заравњеном кривом илустровани су на Слици 7.



Слика 7. Дијаграми расејања са сировим концентрацијама и заравњеном кривом (*LOWESS*) за загађујуће материје $PM_{2.5}$ (а), PM_{10} (б), O_3 (в) и NO_2 (г), на примеру мерног места Београд – Нови Београд.

Претходно процесовани подаци о концентрацијама загађујућих материја упросечени су за сваку испитаницу понаособ, а по периодима од интереса: период пре трудноће (12 недеља које су претходиле првом дану последње менструације), први триместар (од првог дана последње менструације до 13. недеље и шестог дана гестације), други триместар (до 14. недеље до 27. недеље и шестог дана гестације) и трећи триместар (од 28. недеље до порођаја). У истраживању утицаја загађеног ваздуха на појаву ГДМ периоди од интереса били су период пре трудноће, први и други триместар. У истраживању утицаја загађеног ваздуха на појаву хистопатолошких промена у постелици посматрала се цела трудноћа (просечна вредност првог, другог и трећег триместра).

У циљу процене индивидуалне експозиције на месту становања, адресе испитаница, укључујући и претходне адресе уколико је дошло до промене, су геокодиране, након чега се приступило просторној интерполацији методом инверзне удаљености (енгл. *inverse distance weighting* - *IDW*). Ова метода подразумева утврђивање концентрација загађујућих материја на адресама испитаница користећи концентрације на мерним местима, при чему је утицај појединачних мерних места, односно тежински коефицијент, обрнуто пропорционалан њиховој удаљености од адреса испитаница. У ове сврхе коришћен је софтвер *ESRI ArcGis Pro*

(верзија 3.2.1). У процени концентрација на месту становања испитаница укључено је до четири мерна места у радијусу од 50 km (138). Како би се обезбедили најтачнији резултати интерполације, односно најмањи корен средње квадратне грешке коришћена је постојећа функција оптимизације *ArcGis Pro* софтвера. Уколико су испитанице промениле адресу становања у неком од периода од интереса, интерполација је извршена за сваку адресу на којој су у том периоду боравиле. У периоду у ком је дошло до промене адресе, концентрација је утврђена на основу удела времена боравка на обе адресе.

Како би се што прецизније утврдила индивидуална експозиција, у прорачун за сваку испитаницу ушли су подаци о времену проведено у затвореном, односно отвореном простору. Прорачун је извршен применом следеће формуле:

$$E = (C \times EF1 / 24) + (C \times R \times EF2 / 24)$$

при чему је Е просечна експозиција у датом периоду ($\mu\text{g}/\text{m}^3$); С концентрација загађујуће материје процењена на адреси становања ($\mu\text{g}/\text{m}^3$); EF1 самопроцењено време проведено на отвореном простору (ч); EF2 самопроцењено време проведено у затвореном простору (ч); и R однос унутрашње и спољашње концентрације (енгл. *indoor/outdoor ratio* – I/O).

I/O односи коришћени у овој анализи су се базирали на студији *Alonso-Blanco* и сарадника (139); за $\text{PM}_{2.5}$ коришћен је однос 0,18 за јесењи и зимски период и 0,37 за пролећни и летњи; за PM_{10} коришћен је однос 0,13 за јесењи и зимски период и 0,18 за пролећни и летњи; за NO_2 коришћен је однос 1,19 за јесењи и зимски период и 1,25 за пролећни и летњи; и за O_3 коришћен је једини доступни однос 0,06 за све периоде.

3.6. Анализа хистопатолошких промена у постељици

У другом делу истраживања извршена је хистопатолошка обрада узорака ткива постељица испитаница оболелих од ГДМ у циљу хистопатолошке анализе.

Прикупљање узорака постељица

Након завршетка порођаја и одбацивања постељице, са централног дела диска постељице узет је узорак величине 2 cm × 2 cm, који је до обраде узорка чуван у формалину.

Обрада ткива и хематоксилин-еозин бојење

Прикупљени узорци ткива за хистопатолошку анализу исецани су тако буду дебљине 2-3 mm и дужине 10-15 mm. У лабораторији, формалин је коришћен у размери 1:9 (један део раствора формалдехида и девет делова воде). Раствор је припремљен од 40% формалдехида, од ког је добијен 10% раствор формалина, односно 4% раствор формалдехида за фиксацију. Фиксација је кључни процес који омогућава очување морфологије ћелија и екстрацелуларног матрикса у ткиву. Током фиксације, протеини су коагулисани и унакрсно повезани, чиме је задржана основна структурна организација ткива и инактивирани су ензимски процеси који доводе до деградације ткива. На тај начин се обезбеђује стабилизација протеинске основе ћелије и очување њене морфологије и хемијских супстанци у стању што сличнијем природном.

После формалинске фиксације, ткиво је кратко испрано у води, а затим стављано у растуће концентрације алкохола (96% алкохол на 30 минута, затим у апсолутни алкохол 45 минута до сат времена) да би се извукла вода из ткива. Након што је извучена вода, ткиво је стављано у ксилол (30-45 минута), који је омогућио продирање кроз структуру дехидрираног ткива. Након просветљења у ксилолу, ткиво је постављено у растопљени парафин (температура 60°C) помоћу диспензера, чиме су изливени калупи. Калупи су затим расхлађени на леду, а потом сечени на танке листиће (дебљине 4-5 μm) помоћу микротоме. Сечени листићи су пренесени на површину воде у воденом купатилу на температури од 37°C ради истезања и равнања, након чега су постављени на стаклене плочице.

Плочице су сушене у термостату на 56°C током 30-60 минута, а затим охлађене на собној температури. Након тога, уклоњен је парафин (депарафинизација) у ксилолу (10 минута), а затим је уследила рехидратација ткива у 96% и 76% алкохолу по 2-3 минута. Након рехидратације, плочице су испране у води (један минут), након чега су третиране хематоксилином (три минута), испране у води, а затим еозином (три минута) и поново испране у води.

Препарат је даље провучен кроз 96% алкохол, а потом стављен у апсолутни алкохол на пет минута, након чега су плочице стављене у ксилол. Препарат се затим вади из ксилола и након уклањања његовог вишка, на површину препарата је стављена кап канада балзама (лепак за покровно стакалце) и покровно стакалце, уз вођење рачуна да нема ваздушних мехурића. Овако припремљени препарати су даље микроскопски анализирани (микроскоп Olympus BX41, Japan).

Класификација хистопатолошких промена

Припремљени препарати ткива постелице прегледани су под светлосним микроскопом ради процене морфолошких промена. За оцену уочених промена коришћени су описи из литературе (140–142) односно промене су забележене према следећим критеријумима:

1. Едем вилуса – накупљање екстрацелуларне течности са проширењем вилуса
2. Стромална фиброза – повећање количине фибрина у строми вилуса
3. Интервилусни депозити фибрина – накупљање фибрина и фибриноидног екстрацелуларног матрикса у интервилусном простору
4. Калцификација – накупљање базифилних, грануларних структура које представљају соли калцијума у или око вилуса
5. Хорангиоза – хиперкапиларизација терминалних вилуса
6. Повећан број синцицијалних чворова – агрегација (>5) нуклеуса синциотиотрофобласта у већем обиму него што је очекивано за гестацијску зрелост
7. Вилусна незрелост – умањени терминални вилуси са густом целуларном стромом, редукованим бројем капилара и задебљалом васкуло-синцицијалном мембраном
8. Аглутинација вилуса – слепљивање вилуса праћено смањеним интервилусним простором
9. Фибриноидна некроза вилуса – поремећај структуре вилуса, са губитком ћелијских једара и накупљањем хомогеног еозинофилног фибриноидног материјала
10. Инфаркт – поље исхемијске некрозе са губитком ћелијских једара и структуре.

Квалитативна анализа (присуство или одсуство) свих наведених промена извршена је у свим узорцима.

3.7. Статистичка анализа

Демографске и акушерске карактеристике приказане су као категоријалне и континуиране варијабле. Категоријалне варијабле приказане су кроз учесталости и проценте, док су континуиране варијабле приказане кроз средње вредности са стандардним девијацијама. Разлике између поређених група анализирани су применом χ^2 и t теста. *GSTM1* и *GSTT1* генотипови приказани су као категоријалне варијабле, односно учесталости и проценти, док је експозиција појединим загађујућим материјама приказана као континуирана варијабла, односно средње вредности са стандардним девијацијама. Хистопатолошке промене у постелицама посматране су као категоријалне варијабле и приказане као учесталости и проценти. Корелације су испитиване употребом Спирмановог теста корелације. Величина ефекта процењивана је применом Коеновог d теста. За контролу придружених фактора коришћена је логистичка регресија, док је мултипликативна интеракција испитивана додавањем варијабле ген $\times$ загађујућа материја у моделе логистичке регресије. У

регресионим анализама утицаја гена и загађујућих материја из ваздуха на појаву ГДМ извршена је стратификација према навикама пушења дувана. У циљу кориговања неједнаке дистрибуције испитаница по сезонама, у свим анализама које су обухватале варијаблу експозиције загађеном ваздуху додељивани су тежински фактори. P вредност $< 0,05$ сматрана је значајном. У сврхе статистичке обраде коришћен је програм R (верзија 4.3.0).

3.8. Етичка одобрења за спровођење студије

Ово истраживање одобрено је од стране Етичког одбора Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ (бр. одлуке: 12890/2-2023), као и Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду (бр. одлуке: 17/X-5).

Након детаљног писменог и усменог упознавања са протоколом истраживања, испитанице које су се определиле да учествују у студији дале су писмени пристанак. Сви аспекти овог истраживања спроведени су у складу са Хелсиншком декларацијом.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Процена утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса

4.1.1. Карактеристике испитаница и структура узорака

Овај део истраживања обухватио је укупно 277 испитаница подељених у две групе. У групи оболелих од ГДМ (ГДМ група) било је 133 испитанице, а у контролној групи 144 испитанице. У групи жена оболелих од ГДМ просечна старост била је $32,4 \pm 5,2$ године, а у контролној групи $31,2 \pm 4,8$ године. Просечан прираст у телесној тежини у току трудноће у групи оболелих био је $13,4 \pm 5,3$ kg, док је у групи контрола био $14,5 \pm 5,9$ kg. Према наведеним карактеристикама поређене групе се нису разликовале. Просечан ИТМ пре трудноће био је $24,6 \pm 4,7$ у групи оболелих и $22,6 \pm 3,4$ у контролној групи. Испитанице из групе оболелих од ГДМ имале су статистички значајно виши ИТМ пре трудноће у поређењу са испитаницама из контролне групе ($\chi^2 = 11,258$; $p = 0,001$). Демографске и акушерске карактеристике приказане су у Табели 3.

Табела 3. Приказ демографских и акушерских карактеристика (N = 277).

Карактеристика	ГДМ група N = 133	Контролна група N = 144	Укупно N = 277	t/ χ^2	p
Узраст (године) Просек $\pm$ СД	$32,4 \pm 5,2$	$31,2 \pm 4,8$	$31,8 \pm 5,0$	1,995	0,052
Прираст у телесној тежини (kg) Просек $\pm$ СД	$13,6 \pm 5,4$	$14,5 \pm 5,9$	$14,1 \pm 5,7$	-0,390	0,166
ИТМ пре трудноће (kg/m²) Просек $\pm$ СД	$24,4 \pm 4,7$	$22,6 \pm 3,4$	$23,4 \pm 4,1$	3,658	< 0,001
Паритет N (%)					
1	90 (67,7)	78 (54,2)	168 (61,0)		
2	34 (25,5)	53 (36,8)	78 (28,1)	5,305	0,070
≥ 3	9 (6,8)	13 (9,0)	22 (7,9)		

t – вредност t теста; χ^2 – вредност χ^2 теста; p – значајност разлике.

Учесталости штетних навика пушења дувана и конзумирања алкохола приказане су у Табели 4. У групи испитаница оболелих од ГДМ-а, већина (75,2%, 100 испитаница) изјавила је да никада није пушила. Пре трудноће, пушење дувана прекинуло је 17,3% испитаница (23 испитанице), док је мали број (7,5%, 10 испитаница) наставио са пушењем дувана и током трудноће. Сличан образац уочен је и у контролној групи: 70,1% жена (101 испитаница) навело је да никада није пушило, 17,4% (25 испитаница) престало је са пушењем пре трудноће, а 12,5% (18 испитаница) наставило је са том навиком и у току трудноће. Није уочена статистички значајна разлика између две испитиване групе када је у питању навика пушења дувана. Навика конзумирања алкохола била је врло ретка у обе испитиване групе. Свега три испитанице (2,3%) из групе оболелих од ГДМ и осам испитаница (5,6%) из контролне групе навело је да је понекад и у малим количинама конзумирало алкохол у току

трудноће. Није уочена статистички значајна разлика у навикама конзумирања алкохола између ове две групе.

Табела 4. Приказ навика пушења дувана и конзумирања алкохола (N = 277).

Навика	ГДМ група N = 133	Контролна група N = 144	Укупно N = 277	χ^2	p
Пушење дувана					
N (%)					
Непушач	100 (75,2)	101 (70,1)	201 (72,6)		
Пушач	10 (7,5)	18 (12,5)	28 (10,1)	1,940	0,379
Некадашњи пушач	23 (17,3)	25 (17,4)	48 (17,3)		
Конзумирање алкохола					
N (%)					
Нису конзумирале	130 (97,7)	136 (94,4)	266 (96,0)		
Понекад конзумирале/ конзумирале у малим количинама	3 (2,3)	8 (5,6)	11 (4,0)	1,974	0,221

χ^2 – вредност χ^2 теста; p – значајност разлике.

4.1.2. Утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* на појаву гестацијског дијабетес мелитуса

Делециони полиморфизам гена за *GSTM1* у целокупној испитиваној популацији био је присутан код 134 испитанице (48,4%). Посматрано по групама, учесталост овог полиморфизма у ГДМ групи била је 48,9% (65 испитаница), док је у контролној групи била 47,9% (69 испитаница). Делециони полиморфизам гена за *GSTT1* у целокупној испитиваној популацији био је присутан код 55 испитаница (19,9%). Учесталост овог полиморфизма у ГДМ групи била је 21,1% (28 испитаница), док је у контролној групи била нешто нижа и износила је 18,8% (27 испитаница). Делециони полиморфизам оба гена уочен је код 26 испитаница (9,4%), тј. код 13 испитаница (9,8%) у ГДМ групи и 13 испитаница (9,0%) у контролној групи.

Анализа корелације између оболевања од ГДМ и испитиваних делеционих полиморфизама показала је одсуство повезаности, како када је у питању *GSTM1* ($p = 0,867$), тако и када је у питању *GSTT1* ($p = 0,353$). Одсуство ових повезаности потврђено је и у регресионој анализи након кориговања за узраст и ИТМ пре трудноће и стратификовања према навикама пушења дувана. Резултати ових регресионих анализа су приказани у Табели 5.

Табела 5. Повезаност оболевања од гестацијског дијабетес мелитуса и присуства делеционных полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1*, стратификовано према навикама пушења дувана (N = 277).

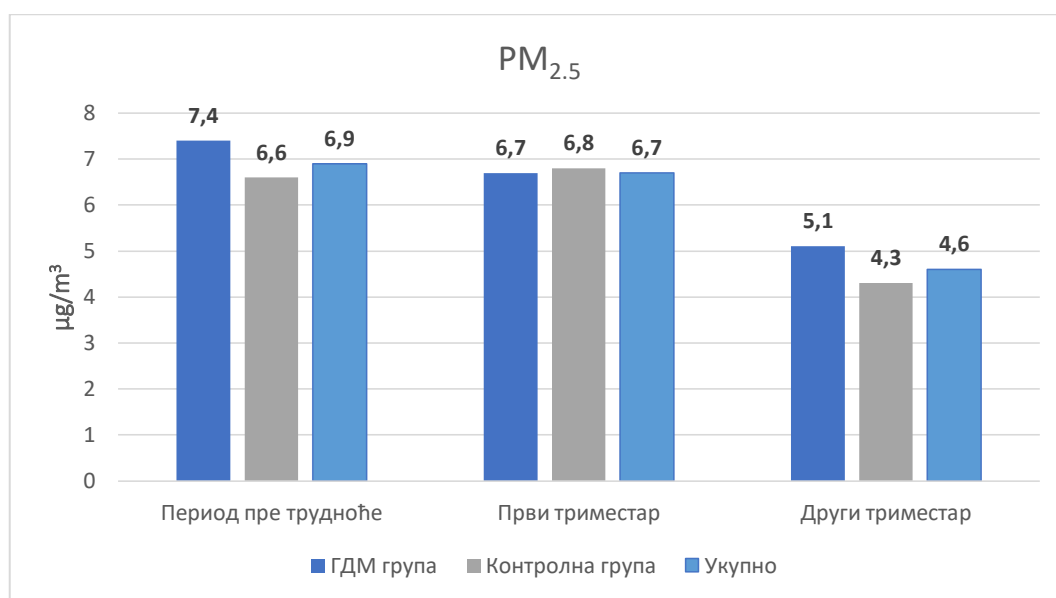
Генотип	ГДМ група	Контролна група	β^*	p^*	OR*	95% CI*
Непушачи	N = 100	N = 101				
<i>GSTM1</i> присутан	50 (50,0)	57 (56,4)	0,192	0,514	1,212	0,681-2,156
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	50 (50,0)	44 (43,6)				
<i>GSTT1</i> присутан	80 (80,0)	83 (82,2)	0,217	0,558	1,242	0,601-2,567
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	20 (20,0)	18 (17,8)				
Пушачи/некадашњи пушачи	N = 33	N = 43				
<i>GSTM1</i> присутан	18 (54,5)	18 (41,9)	-0,456	0,350	0,634	0,243-1,651
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	15 (45,5)	25 (58,1)				
<i>GSTT1</i> присутан	25 (75,8)	34 (79,1)	0,020	0,973	1,020	0,322-3,227
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	8 (24,2)	9 (20,9)				

* кориговано према узрасту и ИТМ пре трудноће

Резултати су приказани као број испитаница (проценат); β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

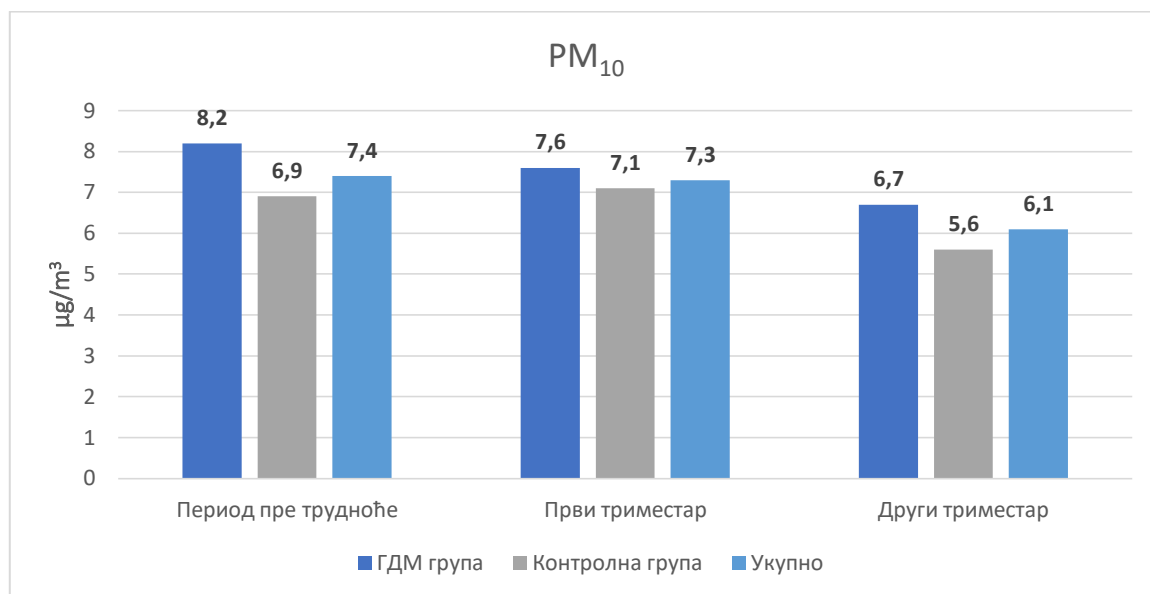
4.1.3. Утицај изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса

На Слици 8 приказане су просечне концентрације изложености $PM_{2.5}$ током анализираних периода код испитаница у ГДМ групи и контролној групи. Анализа корелације појаве ГДМ и $PM_{2.5}$ показала је статистички значајну позитивну повезаност у периоду пре трудноће ($p = 0,198$; $p < 0,001$), са средњом величином ефекта ($d = 0,46$) и другом триместру ($p = 0,208$; $p < 0,001$), такође са средњом величином ефекта ($d = 0,57$). У првом триместру није примећена статистички значајна корелација ($p = 0,208$).



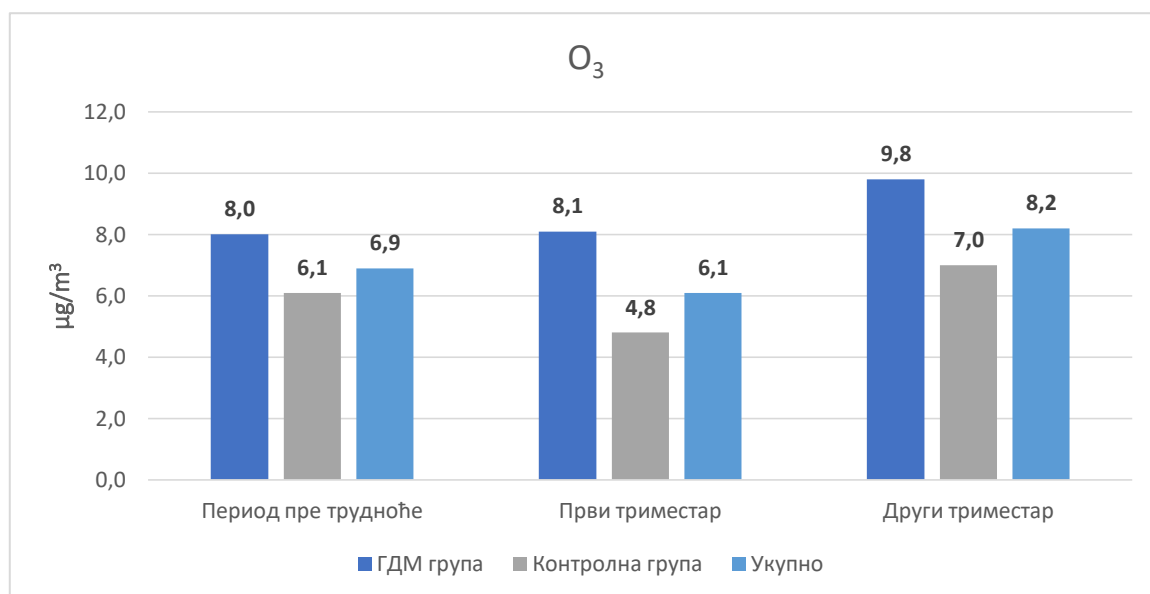
Слика 8. Просечне концентрације изложености $PM_{2.5}$ током анализираних периода у групи оболелих од гестацијског дијабетес мелитуса и контролној групи (N = 277).

Просечне концентрације изложености PM_{10} током анализираних периода, уз упоредни преглед изложености код испитаница из ГДМ групе и контролне групе су приказани на Слици 9. Статистички значајна позитивна корелација оболевања од ГДМ и изложености овим материјама уочена је у сва три периода: пре трудноће ($\rho = 0,354$; $p < 0,001$), са великом величином ефекта ($d = 0,80$); први триместар ($\rho = 0,111$; $p = 0,015$), са малом до средњом величином ефекта ($d = 0,29$); и други триместар ($\rho = 0,344$; $p < 0,001$), са средњом до великом величином ефекта ($d = 0,77$).



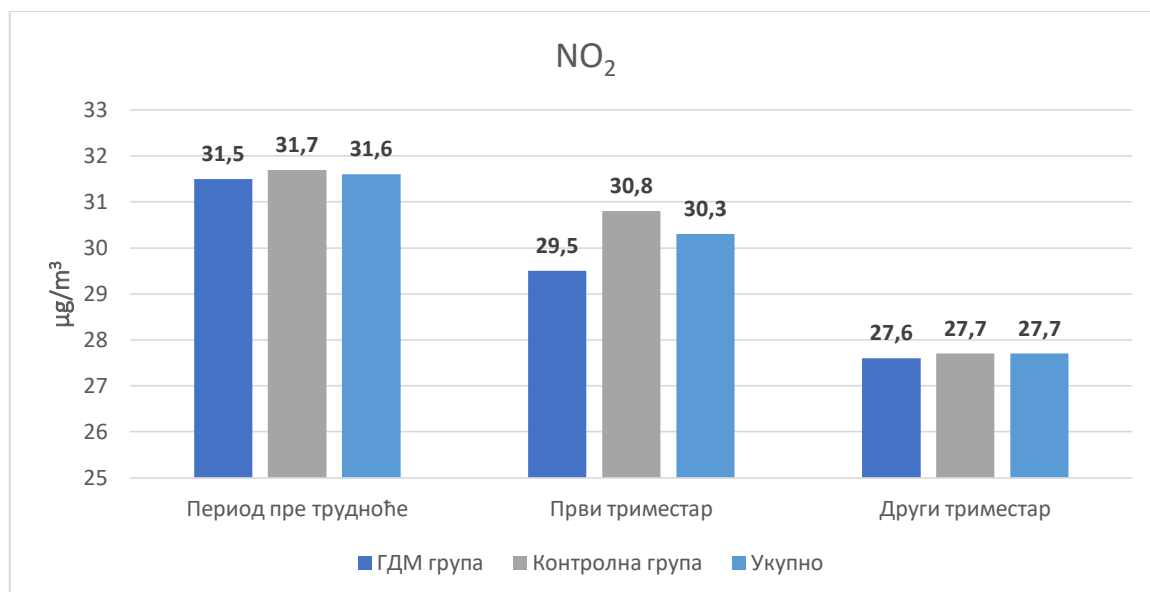
Слика 9. Просечне концентрације изложености PM_{10} током анализираних периода у групи оболелих од гестацијског дијабетес мелитуса и контролној групи ($N = 277$).

Слика 10 приказује просечне концентрације изложености O_3 током анализираних периода код испитаница у ГДМ групи и контролној групи. Корелациона анализа је показала присуство позитивне повезаности оболевања од ГДМ и изложености O_3 током сва три периода: пре трудноће ($\rho = 0,259$; $p < 0,001$), са средњом до великом величином ефекта ($d = 0,74$); првом триместру ($\rho = 0,567$; $p < 0,001$), са врло великом величином ефекта ($d = 1,39$); и другом триместру ($\rho = 0,393$; $p < 0,001$) са великом величином ефекта ($d = 0,96$).



Слика 10. Просечне концентрације изложености O_3 током анализираних периода код испитаница у групи оболелих од гестацијског дијабетес мелитуса и контролној групи ($N = 277$).

Просечне концентрације изложености NO_2 током анализираних периода, уз упоредни преглед изложености код испитаница из ГДМ групе и контролне групе су приказани на Слици 11. У поређењу са осталим загађујућим материјама, корелациона анализа оболевања од ГДМ и изложености NO_2 је показала драстично другачије резултате. У другом триместру није примећена значајна корелација ($p = 0,143$), док је у периоду пре трудноће и првом триместру уочена негативна, односно инверзна корелација (пре трудноће - $\rho = -0,093$; $p = 0,041$; први триместар - $\rho = -0,284$; $p < 0,001$), са занемарљивим ефектом величине у периоду пре трудноће ($d = 0,05$), односно малим до умереним у првом триместру ($d = 0,29$).



Слика 11. Просечне концентрације изложености NO_2 током анализираних периода у групи оболелих од гестацијског дијабетес мелитуса и контролној групи ($N = 277$).

Слични повезаност показана је и у регресионој анализи након кориговања за узраст и ИТМ пре трудноће и стратификовања према навикама пушења дувана. Резултати ове анализе приказани су у Табели 6.

Табела 6. Повезаност оболевања од гестацијског дијабетес мелитуса и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха, стратификовано према навикама пушења дувана (N = 277).

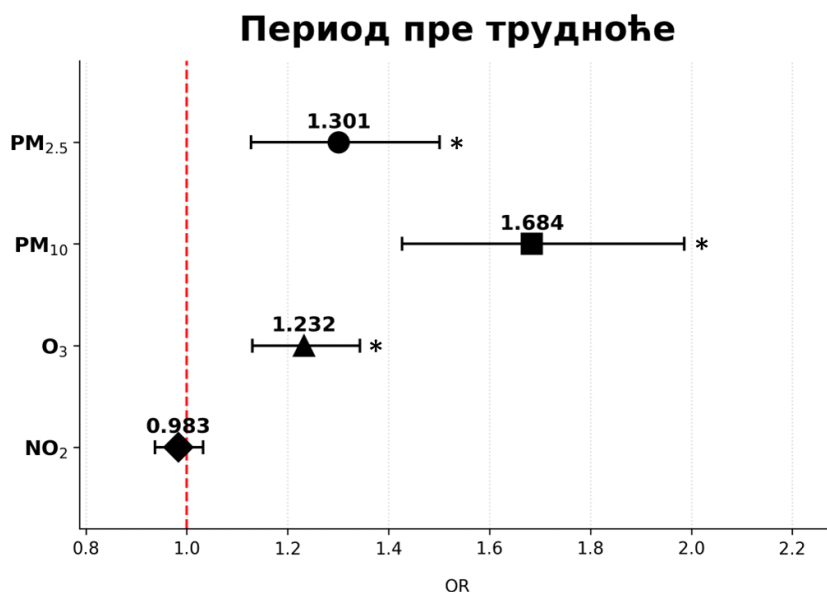
	ГДМ група	Контролна група	β^*	p^*	OR*	95% CI*
Непушачи	N = 100	N = 101				
PM_{2.5}						
Пре трудноће	7,2 ± 2,0	6,5 ± 1,2	0,263	<0,001	1,301	1,127-1,501
Први триместар	6,6 ± 2,2	6,8 ± 1,2	-0,103	0,126	0,902	0,791-1,029
Други триместар	5,0 ± 1,8	4,3 ± 0,7	0,471	<0,001	1,602	1,296-1,980
PM₁₀						
Пре трудноће	8,1 ± 1,9	6,8 ± 1,2	0,521	<0,001	1,684	1,427-1,986
Први триместар	7,5 ± 2,1	7,1 ± 1,4	0,127	0,050	1,136	1,000-1,291
Други триместар	6,7 ± 1,9	5,6 ± 1,0	0,575	<0,001	1,777	1,470-2,148
O₃						
Пре трудноће	7,9 ± 3,9	6,1 ± 2,0	0,209	<0,001	1,232	1,130-1,343
Први триместар	8,0 ± 3,7	4,8 ± 1,6	0,583	<0,001	1,792	1,548-2,075
Други триместар	9,6 ± 3,7	7,1 ± 2,5	0,270	<0,001	1,310	1,202-1,427
NO₂						
Пре трудноће	31,8 ± 5,6	32,1 ± 3,4	-0,017	0,492	0,983	0,937-1,032
Први триместар	29,9 ± 5,1	31,1 ± 3,5	-0,064	0,020	0,938	0,888-0,990
Други триместар	28,0 ± 5,0	27,9 ± 3,8	0,017	0,506	1,018	0,967-1,071
Пушачи/некадашњи пушачи	N = 33	N = 43				
PM_{2.5}						
Пре трудноће	7,9 ± 2,6	6,7 ± 1,4	0,328	0,003	1,388	1,118-1,723
Први триместар	7,1 ± 2,4	6,8 ± 1,2	0,068	0,512	1,071	0,873-1,313
Други триместар	5,2 ± 1,5	4,3 ± 0,6	1,046	<0,001	2,845	1,712-4,728
PM₁₀						
Пре трудноће	8,6 ± 2,3	6,9 ± 1,5	0,473	<0,001	1,604	1,268-2,029
Први триместар	8,0 ± 2,2	7,2 ± 1,4	0,225	0,038	1,252	1,012-1,548
Други триместар	6,8 ± 1,3	5,7 ± 1,2	0,645	<0,001	1,906	1,378-2,636
O₃						
Пре трудноће	8,5 ± 3,1	6,2 ± 1,7	0,394	<0,001	1,483	1,232-1,758
Први триместар	8,4 ± 2,2	4,8 ± 1,5	1,156	<0,001	3,177	2,090-4,831
Други триместар	10,5 ± 3,6	6,9 ± 2,4	0,392	<0,001	1,480	1,262-1,736
NO₂						
Пре трудноће	30,7 ± 3,5	31,8 ± 4,3	-0,014	0,467	0,986	0,899-1,082
Први триместар	28,6 ± 3,5	30,0 ± 4,2	-0,082	0,081	0,922	0,841-1,010
Други триместар	26,5 ± 5,0	27,1 ± 4,2	0,025	0,559	0,976	0,899-1,059

*кориговано према узрасту, ИТМ пре трудноће и тежинским факторима према сезони

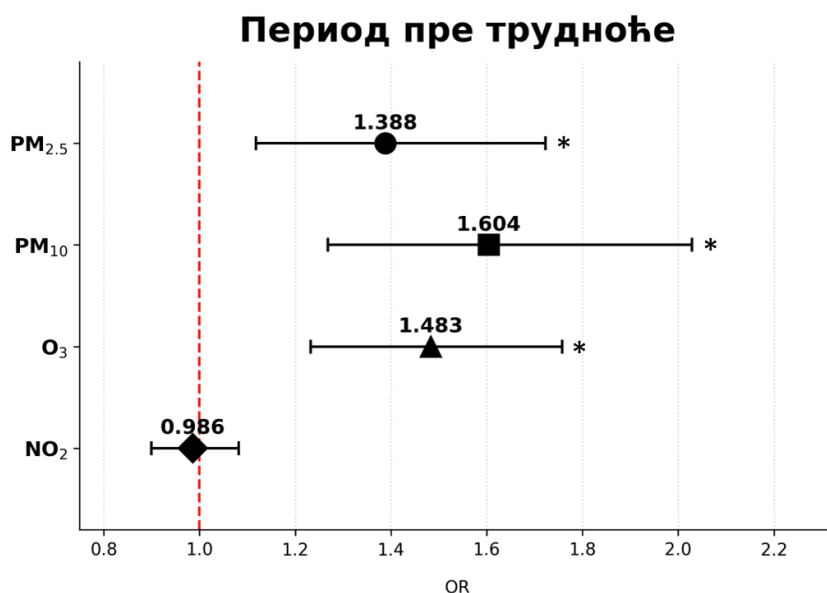
Резултати су приказани као аритметичка средина ± стандардна девијација; β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Када је у питању период пре трудноће, регресиона анализа је показала постојање статистички значајне позитивне повезаности оболевања од ГДМ и изложености PM_{2.5} (OR = 1,301; 95%CI: 1,127-1,501; $p < 0,001$), PM₁₀ (OR = 1,684; 95%CI: 1,427-1,986; $p < 0,001$) и O₃ (OR = 1,232; 95%CI: 1,130-1,343; $p < 0,001$) код жена непушача. Слични резултати уочени су и код жена пушача/некадашњих пушача, тј. постоји повезаност оболевања и изложености

PM_{2.5} (OR = 1,388; 95%CI: 1,118-1,723; $p = 0,003$), PM₁₀ (OR = 1,604; 95%CI: 1,268-2,029; $p < 0,001$) и O₃ (OR = 1,483; 95%CI: 1,130-1,343; $p < 0,001$). Односи шанси за оболевање од ГДМ у зависности од изложености овим загађујућим материјама у периоду пре трудноће су приказани на Слици 12 (непушачи) и Слици 13 (пушачи/некадашњи пушачи).



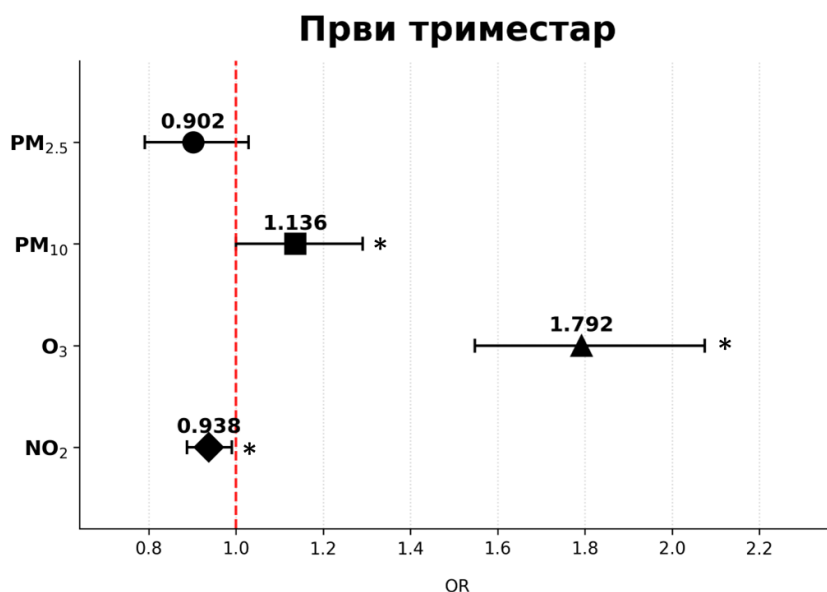
Слика 12. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у периоду пре трудноће код жена непушача (N = 201); * $p < 0,05$



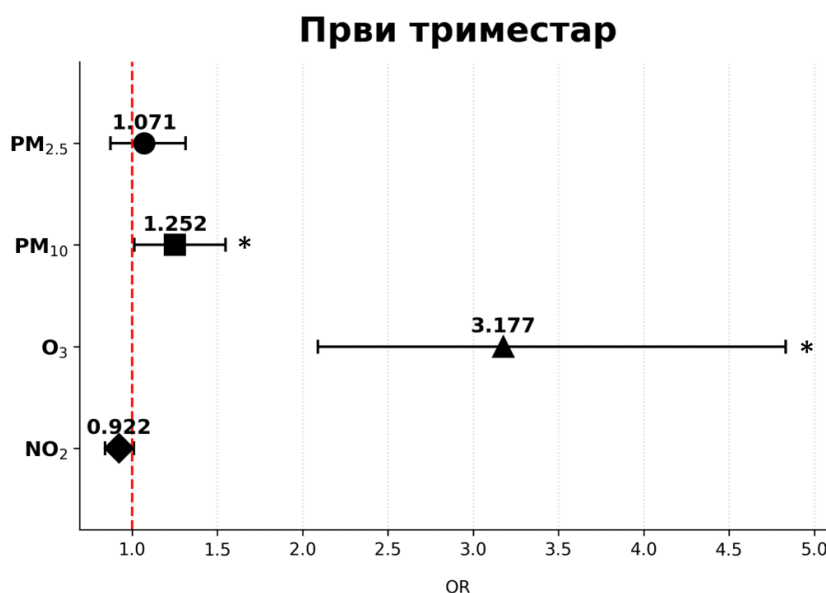
Слика 13. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у периоду пре трудноће код жена пушачи/некадашњи пушачи (N = 76); * $p < 0,05$

У периоду првог триместра уочена је позитивна повезаност оболевања од ГДМ и изложености PM₁₀ (OR = 1,136; 95%CI: 1,000-1,291; $p = 0,050$) и O₃ (OR = 1,792; 95%CI: 1,548-2,075; $p < 0,001$) код жена које су непушачи, док је примећена негативна повезаност када је у питању NO₂ (OR = 0,938; 95%CI: 0,888-0,990; $p = 0,020$). Са изузетком ове негативне повезаности, слични резултати су уочени и код жена које су пушачи/некадашњи пушачи

(PM₁₀ - OR = 1,252; 95%CI: 1,012-1,548; $p = 0,038$; O₃ - OR = 3,177; 95%CI: 2,090-4,831; $p < 0,001$). Односи шанси за оболевање од ГДМ у зависности од изложености овим загађујућим материјама у првом триместру су приказани на Слици 14 (непушачи) и Слици 15 (пушачи/некадашњи пушачи).



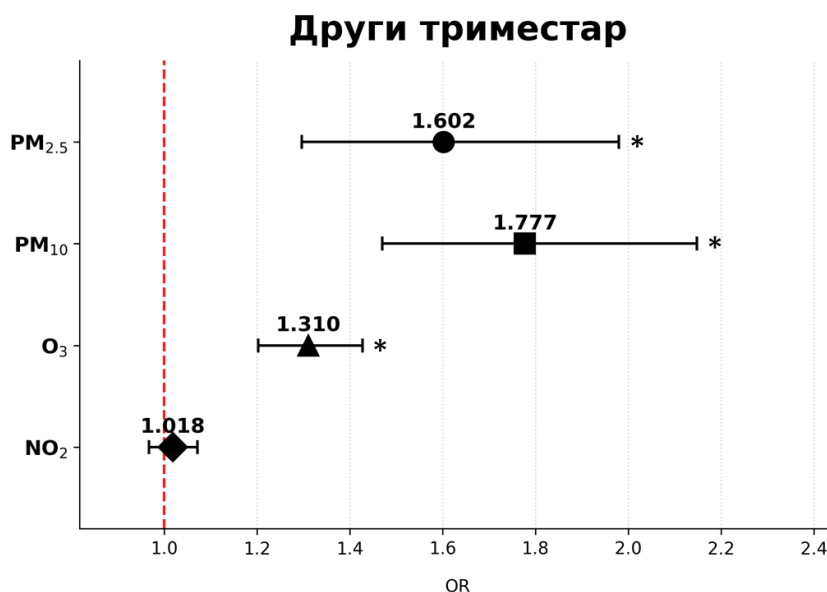
Слика 14. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у првом триместру код жена непушача (N = 201); * $p < 0,05$



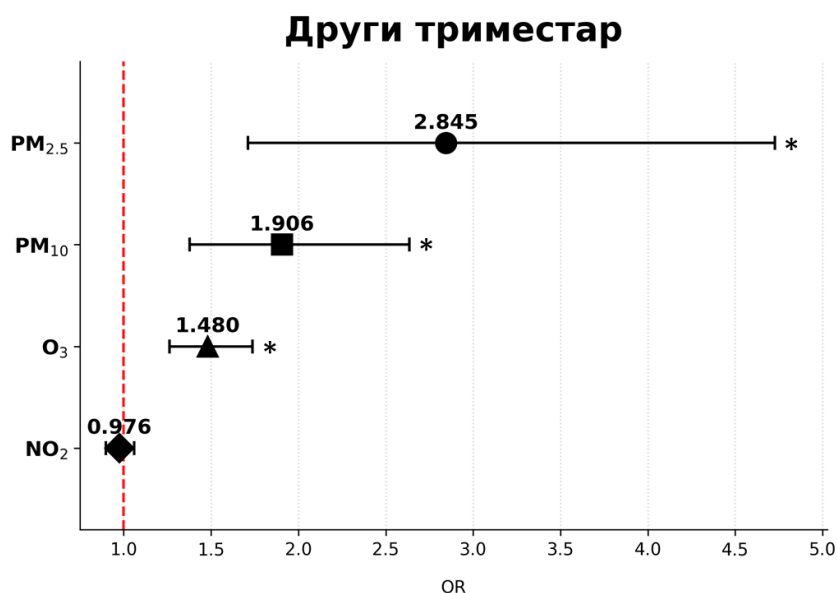
Слика 15. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у првом триместру код жена пушача/некадашњих пушача (N = 76); * $p < 0,05$

Анализа другог триместра је показала резултате сличне периоду пре трудноће. Код жена непушача, уочена је позитивна повезаност оболевања од ГДМ и изложености PM_{2.5} (OR = 1,602; 95%CI: 1,296-1,980; $p < 0,001$), PM₁₀ (OR = 1,777; 95%CI: 1,470-2,148; $p < 0,001$) и O₃ (OR = 1,310; 95%CI: 1,202-1,427; $p < 0,001$). Код жена које су пушачи/некадашњи пушачи уочени су слични резултати, тј. присуство позитивне корелације за изложеност PM_{2.5} (OR =

2,845; 95%CI: 1,712-4,728; $p < 0,001$), PM_{10} (OR = 1,906; 95%CI: 1,378-2,636; $p < 0,001$) и O_3 (OR = 1,480; 95%CI: 1,262-1,736; $p < 0,001$). Односи шанси за оболевање од ГДМ у зависности од изложености овим загађујућим материјама у другом триместру су приказани на Слици 16 (непушачи) и Слици 17 (пушачи/некадашњи пушачи).



Слика 16. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у другом триместру код жена непушачи (N = 201); * $p < 0,05$



Слика 17. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у другом триместру код жена пушача/некадашњих пушача (N = 76); * $p < 0,05$

4.1.4. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса

Резултати регресионе анализе удруженог утицаја *GSTM1*-/*GSTT1*-нултог генотипа и изложености појединим загађујућим материјама на појаву ГДМ приказани су у Табели 7 (непушачи) и Табели 8 (пушачи/некадашњи пушачи).

Табела 7. Удружени утицај *GSTM1*-/*GSTT1*-нултог генотипа и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса код жена непушача (N = 201).

Период	Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
Непушачи						
Период пре трудноће	PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM _{2.5}	0,110	0,469	1,117	0,828-1,506
		<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	-0,119	0,464	0,888	0,646-1,220
	PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	0,172	0,315	1,188	0,849-1,661
		<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	-0,191	0,280	0,826	0,584-1,169
	O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	0,144	0,115	1,155	0,966-1,381
		<i>GSTT1</i> × O ₃	0,065	0,526	1,067	0,873-1,306
	NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	0,069	0,175	1,071	0,970-1,183
		<i>GSTT1</i> × NO ₂	0,059	0,442	1,061	0,912-1,235
	PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM_{2.5}	0,356	0,012	1,428	1,082-1,885
		<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	-0,013	0,934	0,987	0,727-1,340
Први триместар	PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	0,247	0,067	1,280	0,983-1,666
		<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	0,021	0,881	1,021	0,776-1,344
	O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	0,260	0,090	1,297	0,961-1,750
		<i>GSTT1</i> × O ₃	-0,268	0,064	0,765	0,576-1,016
	NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	0,050	0,350	1,051	0,947-1,168
		<i>GSTT1</i> × NO ₂	-0,006	0,940	0,994	0,851-1,161
	PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM _{2.5}	0,310	0,157	1,164	0,887-2,096
		<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	0,270	0,319	1,310	0,770-2,231
	PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	0,347	0,079	1,414	0,961-2,082
		<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	0,021	0,923	1,022	0,662-1,576
Други триместар	O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	0,077	0,383	1,081	0,908-1,286
		<i>GSTT1</i> × O ₃	-0,105	0,255	0,901	0,752-1,078
	NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	0,011	0,840	1,011	0,911-1,122
		<i>GSTT1</i> × NO ₂	0,093	0,221	1,098	0,945-1,276

* кориговано према узрасту, ИТМ пре трудноће и и тежинским факторима према сезони

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

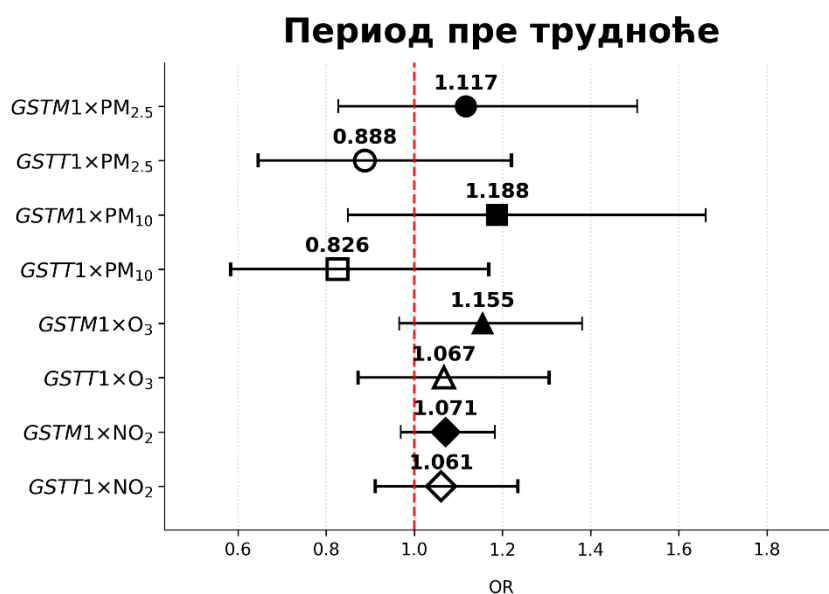
Табела 8. Удружени утицај *GSTM1*-/*GSTT1*-нултог генотипа и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса жена пушача/некадашњих пушача (N = 76).

Период	Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
Пушачи/некадашњи пушачи						
Период пре трудноће	PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM _{2.5}	0,432	0,069	1,145	0,847-2,464
		<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	0,574	0,183	1,776	0,763-4,136
	PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	0,427	0,089	1,533	0,937-1,804
		<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	0,701	0,159	2,016	0,670-5,348
	O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	-0,016	0,803	0,984	0,865-1,119
		<i>GSTT1</i> × O ₃	-0,206	0,312	0,814	0,546-1,213
	NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	-0,023	0,809	0,977	0,911-1,177
		<i>GSTT1</i> × NO ₂	-0,003	0,845	1,003	0,976-1,030
	PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM _{2.5}	0,057	0,792	1,059	0,693-1,618
		<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	-0,324	0,336	0,723	0,374-1,399
Први триместар	PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	0,206	0,332	1,242	0,801-1,922
		<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	-0,015	0,963	0,985	0,524-1,851
	O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	-0,212	0,625	0,809	0,346-1,893
		<i>GSTT1</i> × O ₃	0,200	0,761	1,222	0,336-4,436
	NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	-0,031	0,742	0,969	0,805-1,167
		<i>GSTT1</i> × NO ₂	0,006	0,708	1,006	0,977-1,035
	PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM _{2.5}	-0,463	0,402	0,648	0,233-1,791
		<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	-0,432	0,458	0,655	0,214-2,002
	PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	0,309	0,358	1,362	0,705-2,633
		<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	0,347	0,500	1,414	0,516-3,874
Други триместар	O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	0,145	0,369	1,156	0,842-1,588
		<i>GSTT1</i> × O ₃	0,072	0,750	1,075	0,689-1,676
	NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	-0,141	0,116	0,869	0,728-1,036
		<i>GSTT1</i> × NO ₂	-0,264	0,121	0,768	0,550-1,073

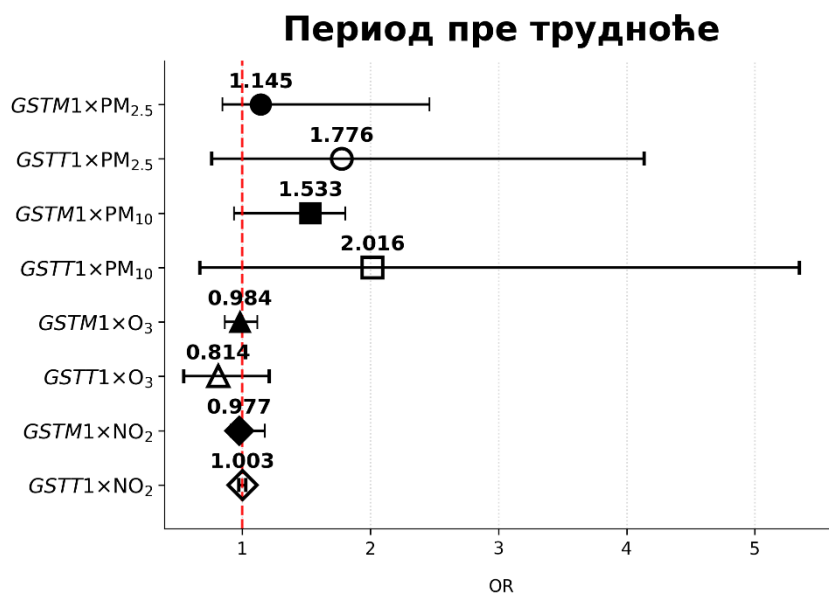
* кориговано према узрасту, ИТМ пре трудноће и тежинским факторима према сезони

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Резултати регресионе анализе за период пре трудноће нису показали значајан ризик ни за једну од испитиваних интеркција, указујући на једнаке шансе за оболевање, независно од присуства делеционих полиморфизма за испитиване гене и изложености анализираним загађујућим материјама. Односи шанси за оболевање од ГДМ у зависности од удруженог утицаја испитиваних гена и појединих загађујућих материја из ваздуха у периоду пре трудноће илустровани су на Слици 18 (непушачи) и Слици 19 (пушачи/некадашњи пушачи).



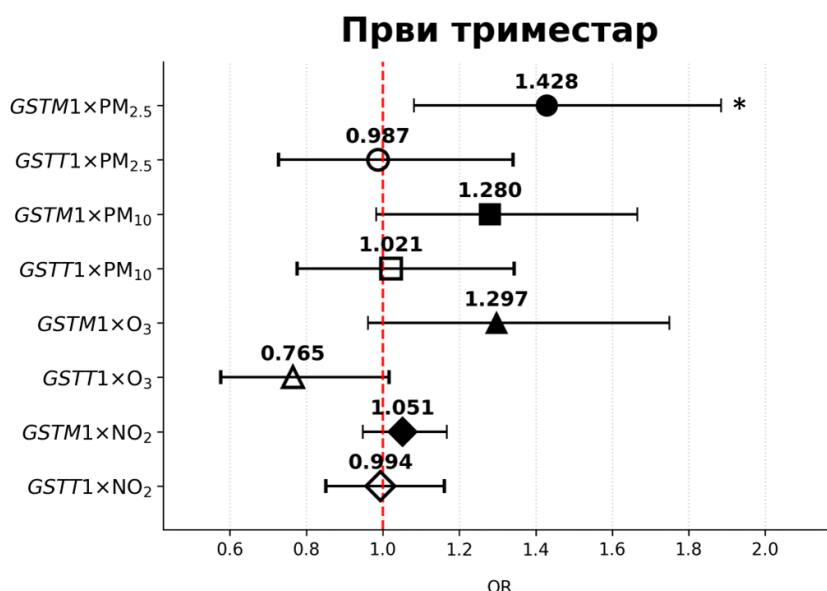
Слика 18. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од удруженог утицаја делециониих полимофизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у периоду пре трудноће код жена непушача (N = 201).



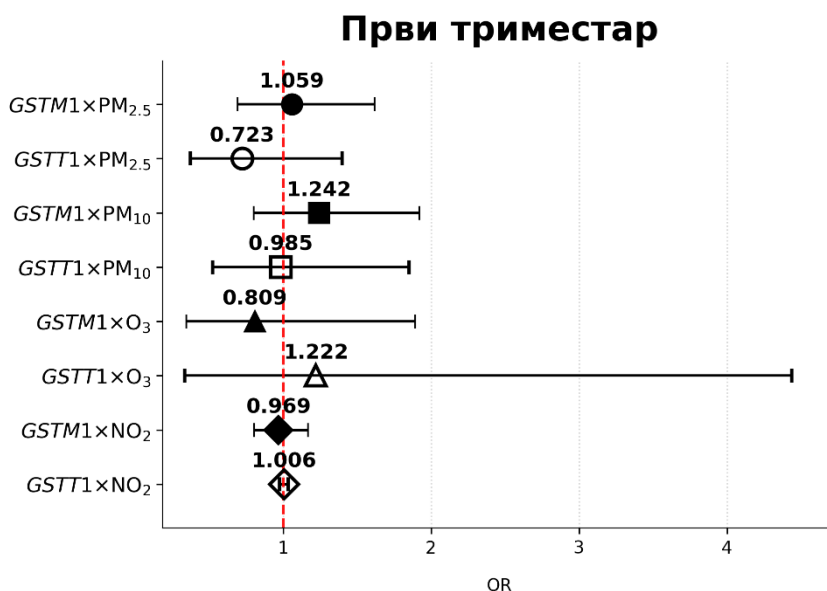
Слика 19. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од удруженог утицаја делециониих полимофизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у периоду пре трудноће код жена пушача/некадашњих пушача (N = 76).

У периоду првог триместра, анализа је показала једну статистички значајну интеракцију. Ова интеракција указује на значајно повећање ризика од појаве ГДМ код жена непушача носиоца *GSTM1*-нултог генотипа које су биле изложене већим концентрацијама *PM*_{2.5}, односно, већи ризик од оболевања жена непушача изложених већим концентрацијама *PM*_{2.5}, уколико су носиоци *GSTM1*-нултог генотипа (OR = 1,428, 95% CI: 1,082–1,885, *p* = 0,012). Односи шанси за оболевање од ГДМ у зависности од удруженог утицаја испитиваних гена и

појединих загађујућих материја из ваздуха у периоду првог триместра илустровани су на Слици 20 (непушачи) и Слици 21 (пушачи/некадашњи пушачи).



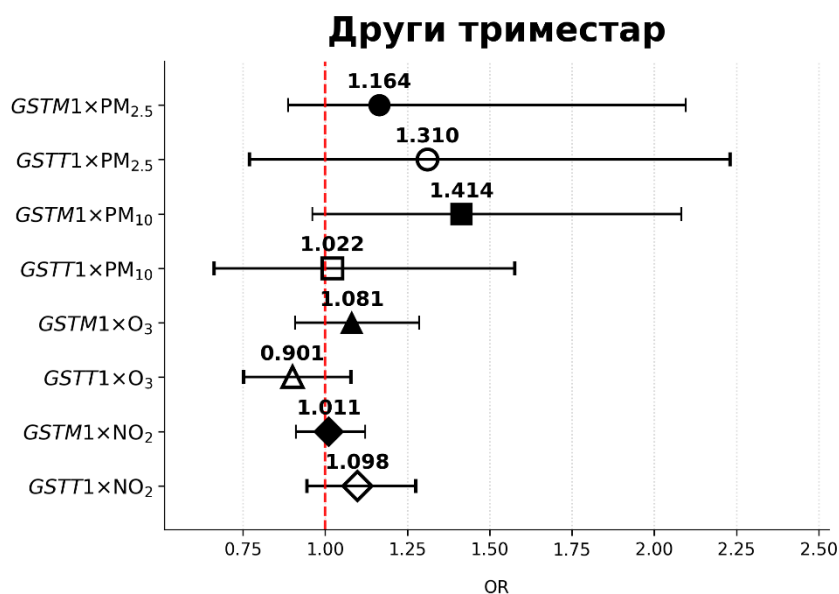
Слика 20. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од удруженог утицаја делециониих полимофизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у периоду првог триместра код жена непушача (N = 201); * $p < 0,05$



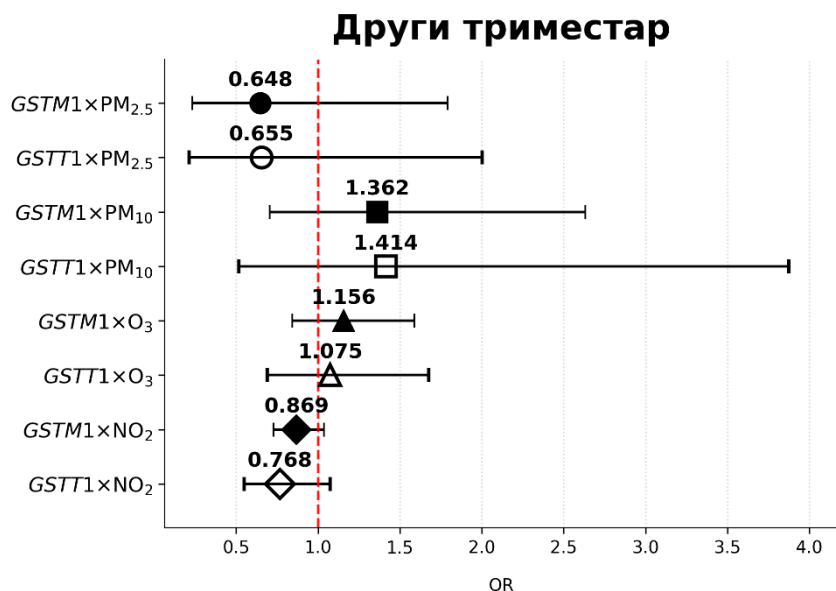
Слика 21. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од удруженог утицаја делециониих полимофизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у периоду првог триместра код жена пушача/некадашњих пушача (N = 76).

Резултати анализе утицаја интеракција у другом триместру били су слични периоду пре трудноће. Није примећена ниједна значајна интеракција, указујући на једнаке шансе за оболевање независно од присуства делеционих полиморфизама за испитиване гене и изложености анализираним загађујућим материјама. Односи шанси за оболевање од ГДМ у зависности од удруженог утицаја испитиваних гена и појединих загађујућих материја из

ваздуха у периоду другог триместра су приказани на Слици 22 (непушачи) и Слици 23 (пушачи/некадашњи пушачи).



Слика 22. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од удруженог утицаја делециониих полимофизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у периоду другог триместра код жена непушача (N = 201).



Слика 23. Односи шанси за оболевање од гестацијског дијабетес мелитуса у зависности од удруженог утицаја делециониих полимофизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у периоду првог триместра код жена пушача/некадашњих пушача (N = 76).

4.2. Процена утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености загађујућим материјама из ваздуха на појаву хистопатолошких промена у постељицама жена са гестацијским дијабетес мелитусом

4.2.1. Карактеристике испитаница

Овај део истраживања обухватио је 119 испитаница оболелих од ГДМ из иницијалног истраживања. Демографске и акушерске карактеристике приказане су у Табели 9. Просечан ИТМ пре трудноће код испитаница из ове групе износио је $24,5 \pm 4,7$, просечан ИТМ пре порођаја $29,3 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ и просечна гестацијска зрелост од $38,8 \pm 1,3$ недеље. Терапија избора код већине испитаница (95 испитаница, 79,8%) била је промена начина исхране, односно медицинска нутритивна терапија, док је 24 испитанице (20,2%) било на оралној антидијабетесној терапији. Код нешто више од половине испитаница (61,3%, 73 испитанице) порођај је завршен вагиналним путем, док је код 38,7% (испитаница) завршен царским резом.

Табела 9. Приказ демографских и акушерских карактеристика (N = 119).

Карактеристика	Просек $\pm$ СД N = 119
Узраст (године)	$32,3 \pm 5,3$
Прираст у телесној тежини (kg)	$13,6 \pm 5,6$
ИТМ пре трудноће (kg/m^2)	$24,5 \pm 4,7$
ИТМ пре порођаја (kg/m^2)	$29,3 \pm 4,9$
Гестацијска зрелост (недеље)	$38,8 \pm 1,3$

Учесталости штетних навика пушења дувана и конзумирања алкохола у групи жена оболелих од ГДМ наведене су у Табели 10.

Табела 10. Приказ навика пушења дувана и конзумирања алкохола (N = 119).

Навика	Број испитаница (%)
Пушење дувана	
<i>Непушач</i>	87 (73,1)
<i>Пушач</i>	13 (10,9)
<i>Некадашњи пушач</i>	19 (16,0)
Конзумирање алкохола	
<i>Нису конзумирали</i>	116 (97,5)
<i>Понекад конзумирали/конзумирали у малим количинама</i>	3 (2,5)

4.2.2. Учесталости испитиваних хистопатолошких промена у постељицама

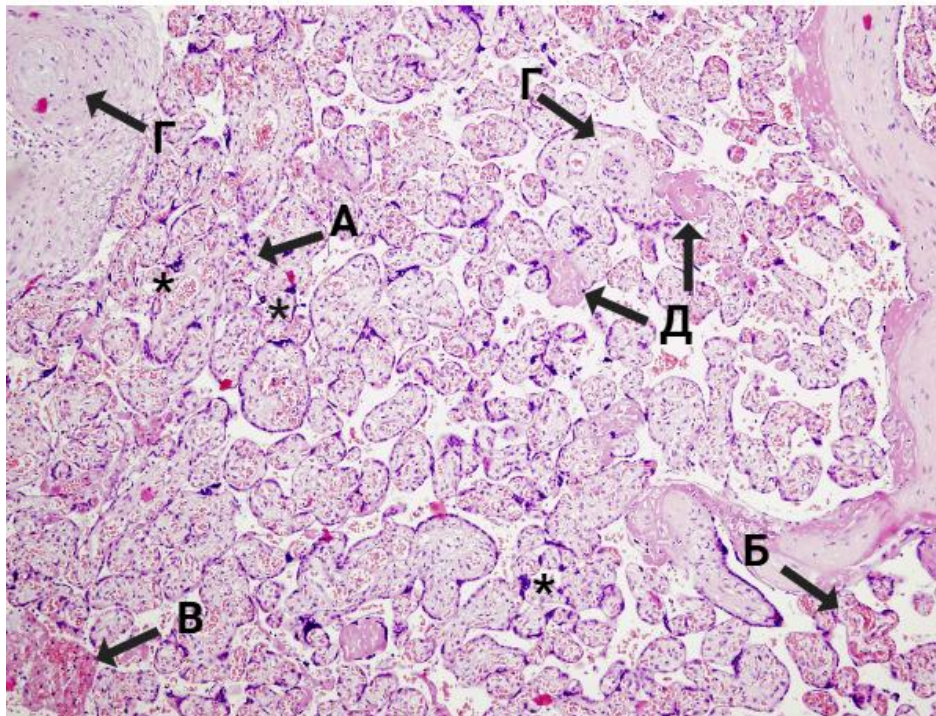
Најчешће виђене хистопатолошке промене у узорцима постељица жена са ГДМ биле су вилусна незрелост (66 узорака; 55,5%) и едем вилуса (61 узорак; 51,3%), праћене хорангиозом (56 узорака; 47,1%) и калцификацијом (49 узорака; 41,2%). Нешто ређе виђене промене су биле бројнији синцицијални чворови (40 узорака; 33,6%), аглутинација вилуса (39 узорака; 32,8%), и појава интервилусних депозита фибрина (21 узорак; 17,6%). Најређе

виђене промене укључивале су појаву фибриноидне некрозе вилуса (8 узорака; 6,7%), инфаркта (7 узорака; 5,9%) и стромалне фиброзе (4 узорка; 3,4%). Учесталости појединих хистопатолошке промена у постелицама жена са ГДМ приказане су у Табели 11.

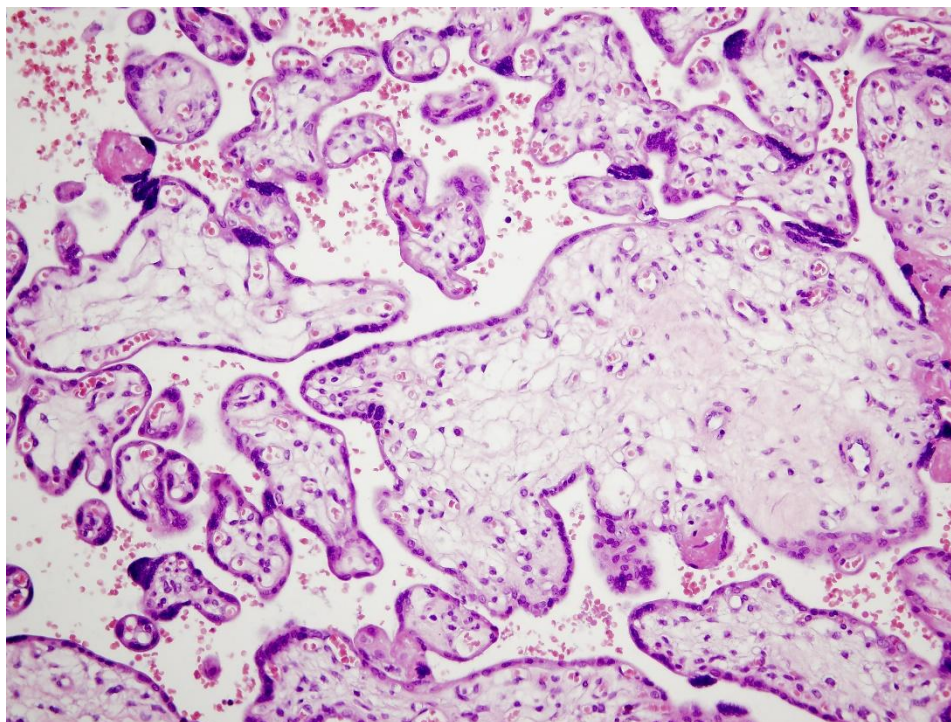
Табела 11. Учесталост појединих хистопатолошке промена у ткиву постелица жена оболелих од гестацијског дијабетес мелитуса (N = 119).

Хистопатолошке промене	Учесталост (%) N = 119
Едем вилуса	61 (51,3)
Интервилусни депозити фибрина	21 (17,6)
Калцификација	49 (41,2)
Хорангиоза	56 (47,1)
Синцицијални чворови	40 (33,6)
Вилусна незрелост	66 (55,5)
Аглутинација вилуса	39 (32,8)
Фибриноидна некроза вилуса	8 (6,7)
Инфаркт	7 (5,9)
Стромална фиброза	4 (3,4)

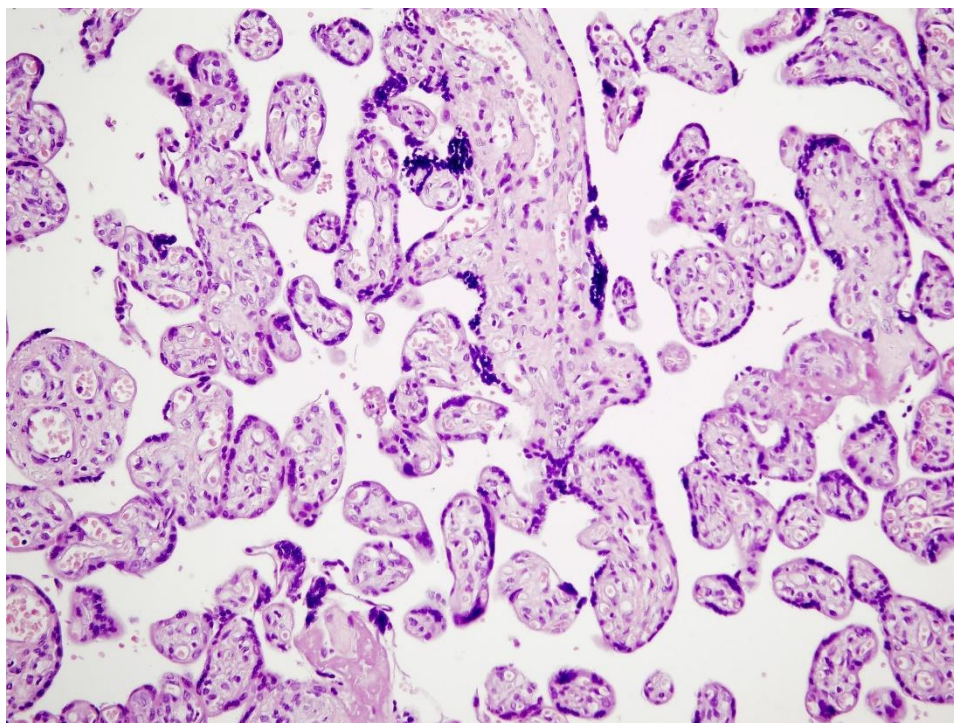
С обзиром на ретку учесталост фибриноидне некрозе вилуса, инфаркта и стромалне фиброзе, праћеном изостанком испитиваних нултих генотипа у групи испитаница са овим променама, тј. непоузданим резултатима логистичке регесије, ове промене су искључене из даље анализе. Поједине хистопатолошке промене у постелицама жена оболелих од ГДМ приказане су на Сликама 24, 25, 26 и 27.



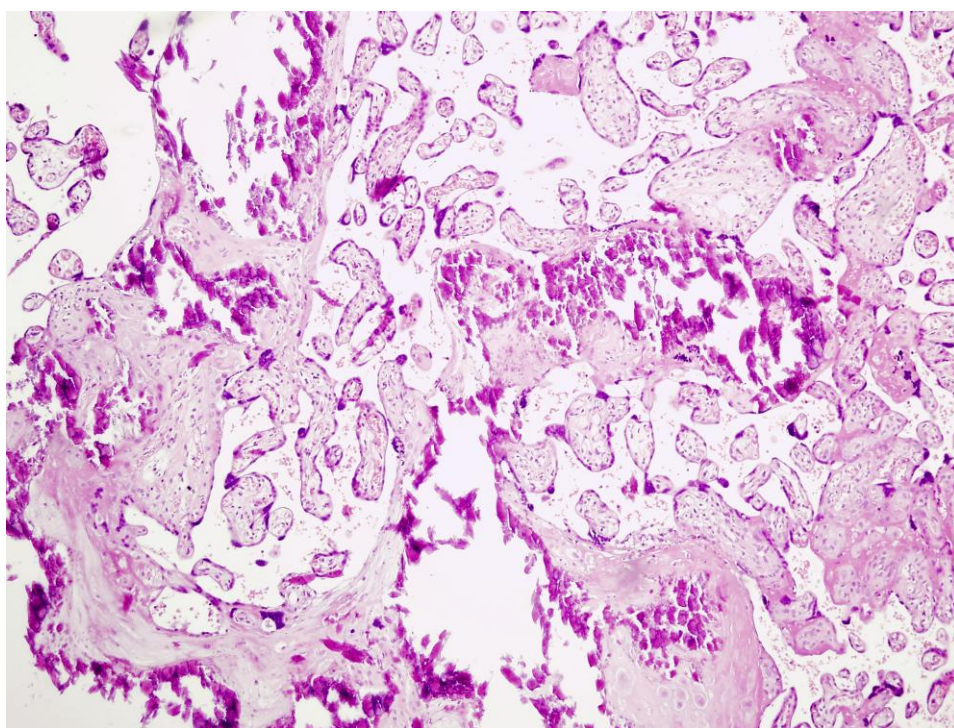
Слика 24. У постелици жене оболеле од гестацијског дијабетес мелитуса, микроскопски се уочавају уочавају: А) аглутинација (спајање) постеличних вилуса, која се уз налаз других промена у постелици, као што су повећан број синцицијалних чворова (означено звездицом), фибриноидна некроза вилуса (није приказано), и калцификације (није приказано на овој слици), сматра знаком васкулопатије постелице и указује на ефекте хипергликемије на постелицу; Б) ресице неправилних облика уз налаз хиперваскуларности ресица (хорангиоза); В) стромална фиброза; Г) задебљање зидова крвних судова; Д) интервилусни депозити фибрина (хематоксилин-еозин бојење, увећање 10х)



Слика 25. Едем појединих постеличних вилуса у постелици жене оболеле од гестацијског дијабетес мелитуса (хематоксилин-еозин бојење, увећање 20х)



Слика 26. Повећан број синцицијалних чворова у постељици жене са гестацијским дијабетес мелитусом (хематоксилин-еозин бојење, увећање 20х)



Слика 27. У постељици жене оболеле од гестацијског дијабетес мелитуса микроскопски се уочавају калцификације у виду аморфних базофилних накупина (хематоксилин-еозин бојење, увећање 10х)

4.2.3. Утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* на појаву промена у постелици

Едем вилуса

Хистопатолошки уочен едем вилуса био је присутан у 61 узорку постелица (51,3%), од чега је 35 узорака (57,4%) припадало испитаницама са *GSTM1*-нултим генотипом, а 12 узорака (19,7%) испитаницама са *GSTT1*-нултим генотипом. Није уочена статистички значајна корелација појаве едема вилуса ни са *GSTM1*-нултим генотипом ($p = 0,122$), ни са *GSTT1*-нултим генотипом ($p = 0,891$). Одсуство ових повезаности је потврђено и у логистичкој регресији, након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана (Табела 12).

Табела 12. Повезаност појаве едема вилуса и присуства делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* (N = 119).

Генотип	Едем вилуса (N = 61)	Без едема вилуса (N = 58)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
<i>GSTM1</i> присутан	26 (42,6)	33 (56,9)	0,569	0,136	1,766	0,836-3,732
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	35 (57,4)	25 (43,1)				
<i>GSTT1</i> присутан	49 (80,3)	46 (79,3)	-0,134	0,775	0,875	0,349-2,194
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	12 (19,7)	12 (20,7)				

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као број испитаница (проценат); β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Интервилусни депозити фибрина

Хистопатолошки уочено интервилусно депоновање фибрина је забележено у 21 узорку постелица (17,6%), од чега је 13 узорака (61,9%) припадало испитаницама са *GSTM1*-нултим генотипом, а седам узорака (33,3%) испитаницама са *GSTT1*-нултим генотипом. У анализи корелације није уочена статистички значајна повезаност појаве интервилусних депозита фибрина ни са *GSTM1*-нултим генотипом ($p = 0,250$), ни са *GSTT1*-нултим генотипом ($p = 0,099$). Одсуство ових повезаности је потврђено и у регресионој анализи, након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана (Табела 13).

Табела 13. Повезаност појаве интервилусног депоновања фибрина и присуства делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* (N = 119).

Генотип	Интервилусни депозити фибрина (N = 21)	Без интервилусних депозита фибрина (N = 98)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
<i>GSTM1</i> присутан	8 (38,1)	51 (52,0)	0,591	0,247	1,805	0,665- 4,904
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	13 (61,9)	47 (48,0)				
<i>GSTT1</i> присутан	14 (66,7)	81 (82,7)	0,801	0,143	2,228	0,764- 6,503
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	7 (33,3)	17 (17,3)				

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као број испитаница (проценат); β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Калцификација

Појава калцификација у постелјици виђена је у 49 узорка (41,2%), од чега је 35 (71,4%) припадало испитаницама са *GSTM1*-нултим генотипом, а 13 (26,5%) испитаницама са *GSTT1*-нултим генотипом. У анализи корелације је уочена статистички значајна позитивна повезаност појаве калцификација и *GSTM1*-нултим генотипом ($p = 0,352$; $p < 0,001$), док када је у питању повезаност са *GSTT1*-нултим генотипом оваква значајност није пронађена ($p = 0,150$). Слична повезаност је перзистирала и након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана. Резултати ове регресионе анализе су приказани у Табели 14.

Табела 14. Повезаност појаве калцификација и присуства делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* (N = 119).

Генотип	Калцификације (N = 49)	Без калцификација (N = 70)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
<i>GSTM1</i> присутан	14 (28,6)	45 (64,3)	1,496	<0,001	4,465	2,006-9,938
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	35 (71,4)	25 (35,7)				
<i>GSTT1</i> присутан	36 (73,5)	59 (84,3)	0,659	0,158	1,933	0,775-4,824
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	13 (26,5)	11 (15,7)				

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана
Резултати су приказани као број испитаница (проценат); β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

Хорангиоза

Хистопатолошки уочена хорангиоза забележена је у 56 узорака постелјица (47,1%), од чега је 36 (64,3%) припадало испитаницама са *GSTM1*-нултим генотипом, а 15 (26,8%) испитаницама са *GSTT1*-нултим генотипом. Анализа корелације је показала статистички значајну позитивну повезаност појаве хорангиозе и *GSTM1*-нултог генотипа ($p = 0,261$; $p = 0,004$). Када је у питању повезаност са *GSTT1*-нултим генотипом статистичка значајност није пронађена ($p = 0,191$). Слични резултати су уочени и након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана. Резултати ове регресионе анализе су приказани у Табели 15.

Табела 15. Повезаност појаве хорангиозе и присуства делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* (N = 119).

Генотип	Хорангиоза (N = 56)	Без хорангиозе (N = 63)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
<i>GSTM1</i> присутан	20 (35,7)	39 (61,9)	1,164	0,004	3,202	1,464-7,004
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	36 (64,3)	24 (38,1)				
<i>GSTT1</i> присутан	41 (73,2)	54 (85,7)	0,828	0,088	2,290	0,885-5,924
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	15 (26,8)	9 (14,3)				

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана
Резултати су приказани као број испитаница (проценат); β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

Синцицијални чворови

Појава бројнијих синцицијалних чворова виђена је у 40 узорака постелице (33,6%), од чега је 25 (62,5%) припадао испитаницама са *GSTM1*-нултим генотипом, а 12 (30,0%) испитаницама са *GSTT1*-нултим генотипом. Анализа корелације није указала на статистички значајну повезаност појаве сицицијалних чворова са *GSTM1*-нултим генотипом ($p = 0,062$), као ни са *GSTT1*-нултим генотипом ($p = 0,058$). Међутим, након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана, уочена је повезаност повећаног броја синцицијалних чворова и са *GSTM1*-нултим генотипом (OR = 2,353, 95% CI: 1,045–5,297, $p = 0,039$) и са *GSTT1*-нултим генотипом (OR = 2,652, 95% CI: 1,031–6,823, $p = 0,043$). Резултати ове регресионе анализе приказани су у Табели 16.

Табела 16. Повезаност појаве бројнијих синцицијалних чворова и присуства делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* (N = 119).

Генотип	Синцицијални чворови (N = 40)	Без синцицијалних чворова (N = 79)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
<i>GSTM1</i> присутан	15 (37,5)	44 (55,7)	0,856	0,039	2,353	1,045-5,297
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	25 (62,5)	35 (44,3)				
<i>GSTT1</i> присутан	28 (70,0)	67 (84,8)	0,975	0,043	2,652	1,031-6,823
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	12 (30,0)	12 (15,2)				

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као број испитаница (проценат); β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

Вилусна незрелост

Хистопатолошка промена вилусне незрелости виђена је у 66 узорака постелице (55,5%), од чега је 35 узорака (53,0%) припадало испитаницама са *GSTM1*-нултим генотипом и 14 узорака (21,2%) испитаницама са *GSTT1*-нултим генотипом. Корелациона анализа присуства незрелих вилуса није показала статистичку повезаност ни са *GSTM1*-нултим генотипом ($p = 0,529$), нити са *GSTT1*-нултим генотипом ($p = 0,754$). Након кориговања према узрасту и ИТМ пре трудноће, одсуство ових повезаности је потврђено, а резултати ове анализе су приказани у Табели 17.

Табела 17. Повезаност појаве вилусне незрелости и присуства делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* (N = 119).

Генотип	Незрели вилуси (N = 66)	Зрели вилуси (N = 53)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
<i>GSTM1</i> присутан	31 (47,0)	28 (52,8)	0,212	0,575	1,236	0,590-2,592
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	35 (53,0)	25 (47,2)				
<i>GSTT1</i> присутан	52 (78,8)	43 (81,1)	0,199	0,673	1,220	0,484-3,076
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	14 (21,2)	10 (18,9)				

* кориговано према узрасту и ИТМ пре трудноће

Резултати су приказани као број испитаница (проценат); β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Аглутинација вилуса

Промена аглутинације вилуса забележена је у 39 узорака постелице (32,8%), од чега је 23 узорка (59,0%) припадало испитаницама са *GSTM1*-нултим генотипом и 11 узорака (28,2%) испитаницама са *GSTT1*-нултим генотипом. Анализа корелације присуства аглутинације вилуса није показала статистичку повезаност ни са *GSTM1*-нултим генотипом ($p = 0,196$), ни са *GSTT1*-нултим генотипом ($p = 0,129$). Након кориговања према узрасту и ИТМ пре трудноће, одсуство ових повезаности је потврђено. Резултати ове анализе приказани су у Табели 18.

Табела 18. Повезаност појаве аглутинације вилуса и присуства делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* (N = 119).

Генотип	Аглутинација	Без аглутинације	β^*	p^*	OR*	95% CI*
	вилуса (N = 39)	вилуса (N = 80)				
<i>GSTM1</i> присутан	16 (41,0)	43 (53,8)	0,540	0,181	1,717	0,777-3,792
<i>GSTM1</i> -нулти генотип	23 (59,0)	37 (46,2)				
<i>GSTT1</i> присутан	28 (71,8)	67 (83,8)	0,713	0,133	2,041	0,805-5,173
<i>GSTT1</i> -нулти генотип	11 (28,2)	13 (16,2)				

*кориговано према узрасту и ИТМ пре трудноће

Резултати су приказани као број испитаница (проценат); β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

4.2.4 Утицај изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву хистопатолошких промена у постелици

Едем вилуса

Просечне концентрације изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у односу на присуство едема вилуса у ткиву постелице приказане су у Табели 19. У анализи корелације нису примећене статистички значајне повезаности појаве едема вилуса са изложеношћу иједној испитиваној загађујућој материји из ваздуха ($PM_{2.5}$ - $p = 0,462$; PM_{10} - $p = 0,522$; O_3 - $p = 0,833$; и NO_2 - $p = 0,862$). Одсуство повезаности је потврђено и након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана (Табела 19).

Табела 19. Повезаност појаве едема вилуса и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха (N = 119).

Загађујућа материја	Едем	Без едема	β^*	p^*	OR*	95% CI*
	вилуса (N = 61)	вилуса (N = 58)				
$PM_{2.5}$	6,5 $\pm$ 1,5	6,4 $\pm$ 1,5	0,067	0,604	1,069	0,831-1,375
PM_{10}	7,4 $\pm$ 1,8	7,2 $\pm$ 1,5	0,069	0,544	1,071	0,858-1,338
O_3	9,5 $\pm$ 3,5	9,2 $\pm$ 2,9	0,045	0,452	1,046	0,931-1,175
NO_2	29,2 $\pm$ 5,1	29,0 $\pm$ 3,5	-0,005	0,906	0,995	0,912-1,085

*кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација; β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Интервилусни депозити фибрина

Просечне концентрације изложености испитиваним загађујућим материјама из ваздуха у односу на присуство интервилусних депозита фибрина у ткиву постељице приказане су у Табели 20. Када је у питању анализа корелације, нису примећене статистички значајне повезаности појаве интервилусних депозита фибрина и изложености иједној испитаној загађујућој материји из ваздуха ($PM_{2.5}$ - $p = 0,901$; PM_{10} - $p = 0,488$; O_3 - $p = 0,657$; и NO_2 - $p = 0,662$). Одсуство повезаности је потврђено и након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана (Табела 20).

Табела 20. Повезаност појаве интервилусних депозита фибрина и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха ($N = 119$).

Загађујућа материја	Интервилусни депозити фибрина (N = 21)	Без интервилусних депозита фибрина (N = 98)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	$6,3 \pm 1,5$	$6,5 \pm 1,5$	-0,092	0,684	0,912	0,657-1,267
PM_{10}	$7,0 \pm 1,6$	$7,4 \pm 1,7$	-0,150	0,324	0,861	0,639-1,160
O_3	$9,0 \pm 3,0$	$9,5 \pm 3,3$	-0,032	0,694	0,968	0,826-1,136
NO_2	$28,7 \pm 4,5$	$29,2 \pm 4,3$	-0,046	0,426	0,955	0,852-1,070

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација; β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Калцификација

Просечне концентрације изложености загађујућим материјама из ваздуха у односу на присуство калцификација у ткиву постељице приказане су у Табели 21. Анализа корелације није указала на присуство статистички значајне повезаности појаве калцификација са изложеношћу испитиваним загађујућим материјама ($PM_{2.5}$ - $p = 0,606$; PM_{10} - $p = 0,727$; O_3 - $p = 0,936$; и NO_2 - $p = 0,144$). Након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана, ово одсуство повезаности је потврђено. Резултати ове анализе су приказани у Табели 21.

Табела 21. Повезаност појаве калцификација и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха ($N = 119$).

Загађујућа материја	Калцификације (N = 49)	Без калцификација (N = 70)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	$6,3 \pm 1,4$	$6,6 \pm 1,5$	-0,141	0,288	0,869	0,670-1,126
PM_{10}	$7,2 \pm 1,5$	$7,5 \pm 1,8$	-0,122	0,294	0,885	0,705-1,111
O_3	$9,3 \pm 3,2$	$9,5 \pm 3,3$	-0,023	0,692	0,977	0,870-1,097
NO_2	$28,5 \pm 4,1$	$29,6 \pm 4,5$	-0,072	0,136	0,931	0,847-1,023

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација; β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Хорангиоза

Табела 22 приказује просечне концентрације изложености испитиваним загађујућим материјама из ваздуха у односу на присуство хорангиозе у ткиву постелице. Када је у питању анализа корелације, нису примећене статистички значајне повезаности појаве ове промене са изложеношћу иједној испитиваној загађујућој материји из ваздуха ($PM_{2.5}$ - $p = 0,800$; PM_{10} - $p = 0,996$; O_3 - $p = 0,626$; и NO_2 - $p = 0,314$). Повезаност није уочена ни након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана. Резултати ове регресионе анализе су приказани у Табели 22.

Табела 22. Повезаност појаве хорангиозе и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха ($N = 119$).

Загађујућа материја	Хорангиоза ($N = 56$)	Без хорангиозе ($N = 63$)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	$6,5 \pm 1,6$	$6,4 \pm 1,3$	0,022	0,866	1,022	0,794-1,315
PM_{10}	$7,4 \pm 1,9$	$7,3 \pm 1,5$	-0,004	0,969	0,996	0,798-1,242
O_3	$9,3 \pm 3,6$	$9,5 \pm 2,9$	0,001	0,989	1,001	0,891-1,124
NO_2	$29,4 \pm 3,6$	$28,9 \pm 4,9$	0,020	0,652	1,020	0,935-1,114

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација; β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Синцицијални чворови

Просечне концентрације изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у односу на присуство бројнијих синцицијалних чворова у ткиву постелице су приказане у Табели 23. У анализи корелације је уочена једна статистички значајна позитивна повезаност, и то између појаве синцицијалних чворова и изложености већим концентрацијама $PM_{2.5}$ ($p = 0,233$; $p = 0,011$). Анализа других загађујућих материја није показала значајну повезаност (PM_{10} - $p = 0,832$; O_3 - $p = 0,074$; и NO_2 - $p = 0,849$). Примећена позитивна повезаност перзистирала је и након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана (Табела 23).

Табела 23. Повезаност појаве бројнијих синцицијалних чворова и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха ($N = 119$).

Загађујућа материја	Синцицијални чворови ($N = 40$)	Без синцицијалних чворова ($N = 79$)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	$6,8 \pm 1,3$	$6,2 \pm 1,5$	0,347	0,017	1,414	1,065-1,878
PM_{10}	$7,3 \pm 1,6$	$7,4 \pm 1,7$	-0,006	0,962	0,994	0,787-1,257
O_3	$8,7 \pm 2,7$	$9,8 \pm 3,4$	-0,116	0,082	0,890	0,781-1,015
NO_2	$29,0 \pm 4,7$	$29,2 \pm 4,2$	-0,006	0,900	0,994	0,908-1,089

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација; β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Вилусна незрелост

Просечне концентрације изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у односу на присуство вилусне незрелости у ткиву постелице приказане у Табели 24. Анализа корелације је показала статистички значајну позитивну повезаности између појаве вилусне незрелости и изложености већим концентрацијама $PM_{2.5}$ ($\rho = 0,230$; $p = 0,012$), док повезаност са PM_{10} ($p = 0,168$), O_3 ($p = 0,975$) и NO_2 ($p = 0,292$) није уочена. Уочена позитивна повезаност перзистирала је и након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана (Табела 24).

Табела 24. Повезаност појаве вилусне незрелости и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха (N = 119).

Загађујућа материја	Незрели вилуси (N = 66)	Зрели вилуси (N = 53)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	6,7 ± 1,5	6,1 ± 1,4	0,304	0,030	1,355	1,030-1,782
PM_{10}	7,5 ± 1,7	7,2 ± 1,7	0,116	0,313	1,123	0,897-1,405
O_3	9,4 ± 3,3	9,4 ± 3,1	-0,015	0,792	0,985	0,870-1,105
NO_2	29,2 ± 4,0	29,1 ± 4,7	0,012	0,787	1,012	0,928-1,103

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као аритметичка средина ± стандардна девијација; β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Аглутинација вилуса

Просечне концентрације изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха у односу на присуство аглутинације вилуса у ткиву постелице приказане у Табели 25. Анализа корелације није показала статистички значајну повезаност појаве аглутинације вилуса и изложености загађујућим материјама из ваздуха ($PM_{2.5}$ - $p = 0,115$; PM_{10} - $p = 0,078$; O_3 - $p = 0,471$; и NO_2 - $p = 0,308$). Одсуство ових повезаности је перзистирало и након кориговања за узраст, гестацијску зрелост, ИТМ пре порођаја и навике пушења дувана (Табела 25).

Табела 25. Повезаност појаве аглутинације вилуса и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха (N = 119).

Загађујућа материја	Аглутинација вилуса (N = 39)	Без аглутинације вилуса (N = 80)	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	6,7 ± 1,4	6,3 ± 1,5	0,222	0,105	1,248	0,955-1,632
PM_{10}	7,3 ± 1,6	7,4 ± 1,7	-0,029	0,811	0,972	0,768-1,229
O_3	8,6 ± 3,0	9,8 ± 3,3	-0,113	0,093	0,894	0,784-1,019
NO_2	29,2 ± 4,7	29,1 ± 4,2	0,000	0,995	1,000	0,914-1,094

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

Резултати су приказани као аритметичка средина ± стандардна девијација; β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

4.2.5. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву хистопатолошких промена у постелици

Едем вилуса

Анализа удруженог утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву едема вилуса је показала две значајне интеракције. Жене носиоци делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* имају већи ризик да развију едем вилуса уколико су изложене већим концентрацијама $PM_{2.5}$ (OR = 2,674, 95% CI: 1,437–4,976, $p = 0,002$) и PM_{10} (OR = 1,664, 95% CI: 1,029–2,689, $p = 0,038$). Резултати испитивања интеракција приказани су у Табели 26.

Табела 26. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву едема вилуса (N = 119).

Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	<i>GSTM1</i> × $PM_{2.5}$	0,985	0,002	2,674	1,437-4,976
	<i>GSTT1</i> × $PM_{2.5}$	0,264	0,362	1,302	0,738-2,297
PM_{10}	<i>GSTM1</i> × PM_{10}	0,509	0,038	1,664	1,029-2,689
	<i>GSTT1</i> × PM_{10}	0,191	0,446	1,210	0,741-1,977
O_3	<i>GSTM1</i> × O_3	0,154	0,214	1,166	0,915-1,487
	<i>GSTT1</i> × O_3	0,060	0,644	1,062	0,824-1,367
NO_2	<i>GSTM1</i> × NO_2	0,147	0,146	1,159	0,950-1,413
	<i>GSTT1</i> × NO_2	0,320	0,123	1,377	0,917-2,068

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења.

Интервилусни депозити фибрина

Анализа удруженог утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености испитиваним загађујућим материјама из ваздуха на појаву интервилусних депозита фибрина није показала ниједну статистички значајну интеракцију. Резултати ове анализе приказани су у Табели 27.

Табела 27. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву интервилусних депозита фибрина (N = 119).

Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	<i>GSTM1</i> × $PM_{2.5}$	0,330	0,357	1,391	0,689-2,805
	<i>GSTT1</i> × $PM_{2.5}$	0,114	0,736	1,121	0,579-2,170
PM_{10}	<i>GSTM1</i> × PM_{10}	0,066	0,832	1,068	0,579-1,971
	<i>GSTT1</i> × PM_{10}	0,133	0,659	1,142	0,633-2,060
O_3	<i>GSTM1</i> × O_3	-0,109	0,520	0,897	0,643-1,250
	<i>GSTT1</i> × O_3	0,069	0,679	1,071	0,774-1,482
NO_2	<i>GSTM1</i> × NO_2	0,137	0,191	1,147	0,934-1,409
	<i>GSTT1</i> × NO_2	0,075	0,625	1,078	0,797-1,459

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

Калцификације

Испитивање удруженог утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву калцификација је показала једну значајну интеракцију. Жене носиоци делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* имају већи ризик да развију калцификације у постелици уколико су изложене већим концентрацијама $PM_{2.5}$ (OR = 2,206, 95% CI: 1,144-4,252, p = 0,018). Резултати испитивања интеракција приказани су у Табели 28.

Табела 28. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву калцификација (N = 119).

Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	<i>GSTM1</i> × $PM_{2.5}$	0,791	0,018	2,206	1,144-4,252
	<i>GSTT1</i> × $PM_{2.5}$	-0,112	0,698	0,894	0,506-1,578
PM_{10}	<i>GSTM1</i> × PM_{10}	0,360	0,175	1,433	0,852-2,409
	<i>GSTT1</i> × PM_{10}	-0,026	0,916	0,974	0,599-1,583
O_3	<i>GSTM1</i> × O_3	0,067	0,602	1,070	0,829-1,383
	<i>GSTT1</i> × O_3	-0,022	0,863	0,978	0,760-1,259
NO_2	<i>GSTM1</i> × NO_2	0,005	0,960	1,005	0,831-1,216
	<i>GSTT1</i> × NO_2	0,099	0,425	1,104	0,865-1,409

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

Хорангиоза

Анализа удруженог утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености испитиваним загађујућим материјама из ваздуха на појаву хорангиозе није показала ниједну статистички значајну интеракцију. Резултати ових испитивања приказани су у Табели 29.

Табела 29. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву хорангиозе (N = 199)

Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
$PM_{2.5}$	<i>GSTM1</i> × $PM_{2.5}$	0,348	0,204	1,417	0,828-2,425
	<i>GSTT1</i> × $PM_{2.5}$	0,108	0,714	1,114	0,626-1,980
PM_{10}	<i>GSTM1</i> × PM_{10}	0,139	0,361	1,149	0,730-1,811
	<i>GSTT1</i> × PM_{10}	0,181	0,474	1,198	0,716-2,004
O_3	<i>GSTM1</i> × O_3	0,122	0,327	1,130	0,885-1,444
	<i>GSTT1</i> × O_3	0,039	0,770	1,040	0,800-1,351
NO_2	<i>GSTM1</i> × NO_2	0,076	0,423	1,079	0,895-1,301
	<i>GSTT1</i> × NO_2	0,226	0,224	1,254	0,870-1,807

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

Синцицијални чворови

Испитивање удруженог утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву синцицијалних чворова није показало ниједну статистички значајну интеракцију. Резултати ових регресионих анализа су приказани у Табели 30.

Табела 30. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву синцицијалних чворова (N = 119)

Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM _{2.5}	-0,291	0,327	0,747	0,418-1,337
	<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	0,586	0,129	1,797	0,844-3,830
PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	-0,410	0,101	0,664	0,407-1,083
	<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	0,365	0,170	1,440	0,856-2,424
O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	-0,209	0,144	0,811	0,612-1,074
	<i>GSTT1</i> × O ₃	0,111	0,426	1,118	0,850-1,471
NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	0,027	0,777	1,027	0,855-1,233
	<i>GSTT1</i> × NO ₂	0,068	0,578	1,071	0,824-1,363

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

Вилусна незрелост

Анализа удруженог утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву вилусне незрелости није показала ниједну статистички значајну интеракцију. Резултати ових испитивања су приказани у Табели 31.

Табела 31. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву вилусне незрелости (N = 119)

Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM _{2.5}	-0,033	0,905	0,967	0,561-1,668
	<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	0,115	0,714	1,122	0,605-2,080
PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	-0,105	0,648	0,900	0,574-1,413
	<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	-0,029	0,908	0,971	0,594-1,588
O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	-0,025	0,934	0,975	0,772-1,233
	<i>GSTT1</i> × O ₃	-0,066	0,608	0,936	0,727-1,205
NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	-0,094	0,310	0,910	0,759-1,091
	<i>GSTT1</i> × NO ₂	0,025	0,838	1,025	0,806-1,305

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

Аглутинација вилуса

Анализа удруженог утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву аглутинације вилуса није показала ниједну статистички значајну интеракцију. Резултати ових испитивања су приказани у Табели 32.

Табела 32. Удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву аглутинације вилуса (N = 119)

Загађујућа материја	Интеракција	β^*	p^*	OR*	95% CI*
PM _{2.5}	<i>GSTM1</i> × PM _{2.5}	0,141	0,608	1,152	0,671-1,977
	<i>GSTT1</i> × PM _{2.5}	0,285	0,365	1,330	0,717-2,466
PM ₁₀	<i>GSTM1</i> × PM ₁₀	-0,065	0,788	0,937	0,583-1,506
	<i>GSTT1</i> × PM ₁₀	0,249	0,325	1,283	0,781-2,107
O ₃	<i>GSTM1</i> × O ₃	-0,038	0,782	0,963	0,736-1,260
	<i>GSTT1</i> × O ₃	0,099	0,485	1,104	0,836-1,460
NO ₂	<i>GSTM1</i> × NO ₂	-0,012	0,901	0,988	0,821-1,190
	<i>GSTT1</i> × NO ₂	0,001	0,995	1,001	0,789-1,269

* кориговано према узрасту, гестацијској зрелости, ИТМ пре порођаја и навикама пушења дувана

β – коефицијент логистичке регресије; p – значајност разлике; OR – однос шанси; 95% CI – 95% интервал поверења

4. ДИСКУСИЈА

Кроз векове, одржавање оптималног здравља мајке и детета било је апсолутни приоритет у многим културама широм света. У развијеним срединама, увелико постоје јавноздравствене стратегије које се циљано боре са појединим факторима који негативно утичу на здравље, као што су неадекватна исхрана и гојазност. Међутим, у светлу све већег интересовања за ефекте животне средине, али и персонализовану медицину, савремени истраживачки напори усмеравају се ка идентификовању других етиолошких фактора. Циљ ове дисертације био је испитивање ефеката делеционих полиморфизама појединих гена и изложености загађеном ваздуху, како појединачно, тако и удружено. Према нашим сазнањима, овакав тип истраживања се по први пут спроводи у нашој земљи.

Глутатион трансферазе (енгл. *Glutathione S-transferases* – GST) чине велику суперфамилију цитосолних и мембранских ензима који имају изузетно важну улогу у ћелијској детоксикацији. GST суперфамилија обухвата више класа (алфа, му, пи, тета, и друге). Ове класе се могу разликовати не само по својој супстратној специфичности, него и по регулацији експресије, али и њиховом присуству, односно дистрибуцији у различитим ткивима. Они учествују фази II биотрансформације тако што катализују ковалентну вазу између редукваног глутатиона (GSH) и електрофилних супстрата, као што су различити ендогени метаболити, производи оксидације, као и различити лекови и токсини, али и поједина канцерогена једињења. Приликом конјугације ових једињења са глутатионом, олакшава се њихов транспорт из ћелије, као и њихова елиминација путем урина или столице (66, 143). Поред значаја који имају у детоксикацији, неке изоформе GST имају улогу и у неензимским функцијама, попут регулације сигналних путева заједно са киназама. Такође, показано је да имају и благу пероксидазну активност, чиме помажу у уклањању слободних радикала, а тиме и заштити ћелије од оксидативног стреса (66).

Синтеза и функција ових ензима може бити значајно нарушена уколико постоје делециони полиморфизми гена који их кодирају. Хомозиготне делеције гена за GST (нулти генотип) доводе до потпуног изостанка синтезе њиховог продукта, односно до недостатка ензима, чиме детоксикациони капацитет може бити значајно умањен (66). Досадашња истраживања су делеционе полиморфизме гена за *GSTM1* и *GSTT1* довела у везу са многим обољењима, укључујући бубрежна обољења (85), поједне карциноме (86-88, 144), леукемије (89), астму (145) и атеросклеротску кардиоваскуларну болест (146). Осим ових обољења, уочено је да смањена активност ензима, настала услед присуства делеционих полиморфизама, може модификовати ефикасност лекова и отпорност на хемиотерапеутике (147).

Имајући у виду велики значај GST у одржавању редокс хомеостазе, као и чињеницу да редокс дисбаланс утиче на појаву гестацијског дијабетес мелитуса (ГДМ), наше истраживање бавило се испитивањем утицаја хомозиготних делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* на ризик за развој ГДМ. Учесталост *GSTM1*-нултог генотипа у целокупном испитиваном узорку била је 48,4%, док је учесталост *GSTT1*-нултог генотипа била 19,9%. Овакве учесталости су у сагласности са подацима из доступне литературе који налазе учесталост делеционог полиморфизма гена за *GSTM1* од 47-57% и делеционог полиморфизма гена за *GSTT1* 13-26% код припадника европеидне расе (148).

Резултати нашег истраживања нису указали на значајну повезаност ових делеционих полиморфизама са појавом ГДМ. Овакав налаз је у складу са резултатима Orhan и сарадника (91) који су у свом истраживању спроведеном у Турској испитивали утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* на укупно 50 оболелих и 50 здравих испитаница. У поменутом истраживању аутори су показали сличну учесталост делеционих полиморфизама

као у нашој студији. Тачније, Orhan и сарадници показали су да је у популацији gravidних жена обухваћених истраживањем делециони полиморфизам гена за *GSTM1* био присутан у 60% оболелих и 54% контрола. Поред тога, показали су да је делеционих полиморфизама гена за *GSTT1* био присутан у 22% оболелих и код 20% контрола. Ове учесталости нису се значајно разликовале ни за један испитивани полиморфизам између група оболелих и здравих контрола, те се, као и у нашем истраживању, није уочила повезаност између присуства полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и појаве ГДМ.

Са друге стране, мета-анализа, која је укључила седам студија и укупно обухватила 1933 испитанице, показала је значајну повезаност између присуства полиморфизама гена за *GSTM1* и оболевања од ГДМ, док слична повезаност *GSTT1*-нултог генотипа није пронађена (149). Истовремено, значајно је поменути и да су све студије обухваћене овом мета-анализом спроведене на азијској популацији, те се услед значајних разлика у учесталостима оболевања и делеционих полиморфизама, резултати ових истраживања не могу са поузданошћу применити на европску популацију, а тиме и популацију наше државе. Наиме, према подацима Међународне федерације за дијабетес за 2024. годину, учесталост ГДМ у региону југоисточне Азије износи чак 24,9%, што је уједно највећа учесталост ГДМ у свету (150). Осим самог обољења, азијска популација носи и већу учесталост делеционог полиморфизма гена за *GSTM1*, у поређењу са европским или афричким популацијама (151). Према томе, аутори претходно поменуте мета-анализе (149) упозоравају да би ове повећане учесталости, у комбинацији са разликама у животним стилевима и другим метаболичким факторима, могле додатно нагласити уочене повезаности испитиваног полиморфизма и оболевања од ГДМ. Разлике које су се јавиле у резултатима нашег истраживања и ове велике мета-анализе највероватније се могу објаснити управо чињеницама да постоје значајне разлике у навикама, генетским основама, као и изложеностима факторима из животне средине међу популацијама. Према томе, резултати нашег истраживања упућују на то да је улога ових специфичних генетских варијација у развоју ГДМ ограничена у нашој популацији, иако GST ензими и даље остају кључни у детоксикационим процесима.

Осим наведеног, разлог за одсуство везе између присуства полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и појаве ГДМ, вероватно се могу приписати и комплексној етиологији ГДМ, која подразумева бројне друге епигенетске и генетске факторе, као и интеракцију гена са другим генима или бројним факторима животне средине.

У одсуству значајних генских варијација, епигенетске промене могу представљати значајан механизам који утиче на синезу и функцију продукта гена. Ове промене, које обухватају ДНК метилације, пост-транслационе модификације хистона и регулацију помоћу некодирајуће РНК, могу да утичу на промену структуре самог хроматина. Након измене структуре хроматина, умањује се приступачност промотера транскрипционим факторима и на тај начин утичу на ниво експресије гена (152).

Епигенетске промене представљају одговор организма на различите факторе животне средине, као што су изложеност токсинима, појединој храни, стресу, као и стање гојазности или трудноће (153,154). Ове модификације могу бити делимично реверзибилне или стабилне, те посредно могу да доведу до обликовања фенотипа, а тиме и повећања ризика за развој болести (153).

Последњих година врше се опсежна истраживања која указују на значај епигенетских промена у појави обољења. Тако је, на пример, у појединим туморима показано да епигенетске промене могу да доведу до „утишавања“ гена, односно инхибиције њихове транскрипције. То даље значи да инхибиција транскрипције, кроз претходно поменуте епигенетске промене, промовише туморогенезу. Сходно томе, налази сугеришу да се због оваквих промена код појединих особа не врши синтеза продукта упркос присуству

структурално адекватних гена, чиме су ове особе под повећаним ризком за развој тумора (155).

Када су у питању епигенетске промене гена који кодирају GST, може се претпоставити да би последице изостанка њихове синтезе биле поремећај редокс баланса и патолошка стања која овај дисбаланс прате. Постојећи, иако још релативно ограничени литературни подаци, указују на повезаност епигенетских модификација гена за GST са појавом одређених тумора (156,157). Са друге стране, што се тиче ГДМ, улога епигенетских промена ових значајних гена још увек није разјашњена. Анализа метилације целог генома у висцералном масном ткиву жена оболелих од ГДМ и здравих жена, показала је постојање хиперметилације гена за *GSTT1* код жена оболелих од ГДМ (158, 159). Овакав налаз нам сугерише да је регулација синтезе и функције ових гена изузетно комплексна, као и да разлике у синтези ових ензима могу постојати и у одсуству структуралних варијација у геному. Према томе, потребно је да се спроведу комплексна истраживања која би обухватила и анализу епигенетских промена поред класичних генетских испитивања. Такве студије би уједно требало да утврде узрочност, као и да процене клинички значај ових модификација у патогенези болести. Важно је истаћи и да је у анализи епигенетских промена неопходно узети у разматрање и факторе из животне средине, с обзиром на то да су ове промене често условљене управо изложеношћу тим факторима (160,161).

Иако хомозиготни делециони полиморфизми гена за *GSTM1* и *GSTT1* резултирају потпуним одсуством њихових продуката, детоксикациони капацитет не мора нужно бити компромитован. Овај феномен објашњава се генском компензацијом, појавом у којој сродни гени из исте породице показују прекомерну експресију, те могу преузети функцију оних који недостају, чиме се компензује њихов недостатак. Ова компензаторна способност омогућава одржавање кључних метаболичких функција и спречавање редокс дисбаланса упркос присуству хомозиготних делеција. У случају GST ензима, примећено је да уколико постоји делеција *GSTM1*, функцију може преузети *GSTM2* ген из исте фамилије (162). На тај начин, жене које су носиоци нултог генотипа *GSTM1*, а поседују функционални *GSTM2* ген, не морају бити у повећаном ризику за развој ГДМ. Међутим, важно је напоменути да ова компензација може бити непотпуна или зависна од специфичних физиолошких услова и изложености штетним агенсима, захваљујући претходно поменути епигенетским факторима, што указује на комплексну природу ових молекуларних механизма.

Упоредо са анализом утицаја делеционих полиморфизама на настанак ГДМ, наше истраживање испитивало је и утицај изложености загађеном ваздуху. Загађујуће материје из ваздуха, односно њихов утицај на здравље, постало је предмет интересовања у многим гранама медицине последњих година. Све већи број истраживања указује на штетни утицај изложености различитим једињењима присутним у загађеном ваздуху. Врста и састав загађујућих материја су изузетно разнолики, те се ови штетни утицаји могу манифестовати на различитим системима органа, изазивајући различите патолошке ефекте. До сада је добро утврђена и објашњена повезаност лошег квалитета ваздуха са настанком појединих респираторних и кардиоваскуларних болести (163-166). Новија истраживања налазе везу између изложености загађујућим материјама из ваздуха са појавом неуродегенеративних (нпр. деменција) (167), неуроразвојних (нпр. поремећај аутистичног спектра) (168), метаболичких болести (нпр. метаболички синдром) (169) и бубрежних (нпр. хронична болест бубрега) (170).

Механизми којима загађени ваздух доприноси настанку и развоју већине обољења углавном се заснивају на посредним утицајима, као што су појачано стварање слободних радикала, односно настанак оксидативног стреса, као и покретање хроничне инфламације ниског степена (171). Поред тога, значајну улогу имају и претходно поменуте епигенетске модификације, које доводе до измена у експресији гена (160).

Занимљиво је да се поједини поремећаји, на првом месту респираторни и атопијски (172), а који се доводе у везу са изложеношћу загађеном ваздуху, чешће јављају у урбаним срединама у поређењу са руралним, што може корелирати са лошијим квалитетом ваздуха. Наиме, познато је да поједине загађујуће материје, попут суспендованих честица, могу достићи значајно више концентрације у градовима (173,174). Оваква слика упадљивијег урбаног загађења ваздуха може се уочити и у Републици Србији, где се ваздух лошије категорије знатно чешће уочава у градовима (134), у поређењу са сеоским срединама.

Наше истраживање обухватило је испитанице порођене у секундарној здравственој установи у Београду, односно жене које су, у највећем броју случајева, период пре трудноће и целу своју трудноћу провеле у урбаној средини. Из тог разлога, као и сходно околностима праћења квалитета ваздуха, анализа је обухватала утицај суспендованих честица аеродинамског дијаметра мањег од $2,5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) и мањег од $10 \mu\text{m}$ (PM_{10}), као и гасова озона (O_3) и азот диоксида (NO_2). На тај начин, анализиране су загађујуће материје које осликавају квалитет ваздуха пре свега у урбаним, али и семиурбаним срединама.

Резултати овог истраживања показали су да је повећана изложеност загађујућим материјама из ваздуха значајно повезана са настанком ГДМ, при чему шанса зависи од врсте загађујуће материје и периода изложености. Са повећањем изложености $\text{PM}_{2.5}$ за сваки $\mu\text{g}/\text{m}^3$, код жена непушача, у периоду пре трудноће шанса за настанак ГДМ је расла 1,3 пута, док је повећање изложености током другог триместра носило 1,6 пута већу шансу. Слично повећање шансе уочено је и код жена пушача или некадашњих пушача, тј. повећање изложености за сваки $\mu\text{g}/\text{m}^3$ исте загађујуће материје носило је 1,3 пута већу шансу у периоду пре трудноће и 2,8 пута већу шансу у другом триместру.

Повећање изложености PM_{10} , код жена непушача, повећава шансу за развој ГДМ у току свих периода: 1,6 пута при порасту за један $\mu\text{g}/\text{m}^3$ изложености у периоду пре трудноће, 1,1 пут у првом триместру и 1,7 пута у другом триместру. Резултати су били слични и код жена које су пушачи или некадашњи пушачи. Повећање изложености за сваки $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{10} у периоду пре трудноће носило је 1,6 пута већу шансу, у првом триместру 1,2 пута већу шансу и у другом триместру 1,9 пута већу шансу за развој ГДМ.

Повишене концентрације O_3 у току свих испитиваних периода повећавале су шансу за појаву ГДМ. Код жена непушача, пораст изложености за сваки $\mu\text{g}/\text{m}^3$ O_3 у периоду пре трудноће носио је 1,2 пута већу шансу да оболе, у првом триместру 1,8 пута већу шансу, док је изложеност у другом триместру носила 1,3 пута већу шансу за развој ГДМ. Оваква слика уочена је и код жена пушача и некадашњих пушача, где је шанса са сваким повећањем изложености за један $\mu\text{g}/\text{m}^3$ била повећана у периоду пре трудноће (1,4 пута), првом триместру (3,2 пута) и другом триместру (1,5 пута).

Другачија слика уочена је када се посматра ефекат NO_2 на појаву ГДМ, где је показан инверзни, тј. наизглед протективни утицај у току првог триместра код жена непушача, а који указује на 6% мању шансу за развој ГДМ за сваки пораст концентрације NO_2 од једног $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

С обзиром на релативно мали број жена које су пушачи или некадашњи пушачи, важно је напоменути да резултати који се тичу односа шанси код изложености $\text{PM}_{2.5}$ и O_3 код ових жена показују релативно широке интервале поверења, што указује на благу непоузданост.

Истраживање које су спровели Rep и сарадници (175), а које се бавило испитивањем утицаја повећане изложености загађујућим материјама из ваздуха на појаву ГДМ, налази сличне резултате. У овој мета-анализи, која је обухватила 35 истраживања, показана је повећана шанса за настанак ГДМ приликом изложености $\text{PM}_{2.5}$ током периода пре зачећа ($\text{OR} = 1,09$; 95% CI: 1,05–1,14), првог триместра ($\text{OR} = 1,05$; 95% CI: 1,01–1,08) и другог триместра ($\text{OR} = 1,07$; 95% CI: 1,03–1,10). Анализа утицаја PM_{10} на појаву ГДМ показала је мање конзистентне резултате, показујући повећану шансу само у периоду пре зачећа ($\text{OR} =$

1,09; 95% CI: 1,00–1,19), без значаја касније у трудноћи. Поред суспендованих честица, исти аутори су приказали и резултате студија које су процењивале утицај O_3 и NO_2 (175). Међутим, за разлику од резултата добијених у нашем истраживању, нису уочене значајне повезаности између изложености овим загађујућим материјама и појаве ГДМ. Разлике које су запажене између истраживања могу бити последица примењеног дизајна студија, различитих метода процене изложености, карактеристика насеља у којима су становале испитанице (градска или сеоска средина) и социоекономских карактеристика популације.

Резултати нашег истраживања који указују на инверзну повезаност NO_2 и ризика од настанка ГДМ представљају интригантан, али комплексан налаз који захтева пажљиво тумачење. Иако овај феномен изгледа привидно нејасан са патофизиолошке тачке гледишта, његово објашњење потенцијално лежи у сложеним атмосферским хемијским реакцијама. Наиме, NO_x и O_3 учествују у јединственом циклусу, који се свакодневно одвија у приземном слоју атмосфере, а у коме су нераскидиво повезани кроз комплексне фотохемијске процесе. У уобичајеним условима, под дејством сунчеве стветлости долази до фотолизе NO_2 , који се цепа на NO и O^- , након чега O^- реагује са молекулом кисеоника (O_2) и формира O_3 . Ноћу, услед одсуства сунчевог зрачења долази да обратне реакције, односно повећања нивоа NO_2 и смањења нивоа O_3 . У условима повећане емисије NO , првенствено у зонама где је велика густина саобраћаја, NO има тенденцију да реагује са O_3 , чиме се смањују концентрације O_3 . Са друге стране, у местима са нижом емисијом NO долази до нагомилавања O_3 (176). Према томе, без обзира на то да ли се концентрације ових загађујућих материја мењају под дејством сунчевих зрака или повећане емисије, NO_2 и O_3 се готово увек налазе у инверзном односу. Сходно томе, резултати овог истраживања сугеришу да би O_3 могао бити јачи фактор ризика у настанку ГДМ у поређењу са NO_2 , при чему је учинак NO_2 прикривен услед супротне атмосферске динамике ове две загађујуће материје. Ови резултати указују да је утицај NO_2 на здравље боље процењивати заједно са O_3 , него га посматрати као појединачан, независан фактор ризика.

Познато је да поремећај редокс хомеостазе, једног од кључних патогенетских механизма укључених у развој многих хроничних незаразних обољења попут ГДМ, зависи како од агенаса који доводе до повишених нивоа слободних радикала, тако и од капацитета организма да их неутралише. Сходно наведеном, може се закључити да особе које су изложене већим концентрацијама загађујућих материја и имају делеционе полиморфизме гена задужених за антиоксидативну одбрану могу бити у додатном повишеном ризику да оболе. Наше истраживање се, поред појединачних утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености загађеном ваздуху, бавило и интеракцијом ових фактора.

Резултати нашег истраживања указују на значајну интеракцију фракције $PM_{2.5}$ и делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* на оболевање од ГДМ код жена непушача. Према томе, за сваки пораст изложености $PM_{2.5}$ од једног $\mu g/m^3$, жене непушачи имају 1,4 пута већу шансу да оболе уколико су носиоци *GSTM1* нултог генотипа. Оваква интеракција није уочена код жена пушача или некадашњих пушача. Евидентно је да жене непушачи имају нижи полазни ризик, па је ефекат интеракције гена и средине очигледан. У групи жена пушача или некадашњих пушача иницијални ризик за појаву ГДМ знатно је већи, с обзиром на то да само пушење представља значајан независан фактор ризика (177). Другим речима, пушење дувана, као и изложеност $PM_{2.5}$, представљају доминантније независне факторе ризика за настанак болести, те утицај интеракције гена и средине постаје мање значајан.

Други значајан аспект овог резултата је чињеница да је од свих испитиваних интеракција једино комбинација изложености $PM_{2.5}$ и *GSTM1*-нултог генотипа показала статистички значајну повезаност са ризиком од настанка ГДМ. Објашњење за овакав резултат лежи у функцији ензима *GSTM* класе и потенцијалном хемијском саставу честица. Улога *GSTM* се у литератури најчешће везује за биотрансформацију полицикличних ароматичних угљоводника (РАН), који уједно представљају неке од најзаступљенијих органских загађујућих материја у

ваздуху (178). Присуство РАН у ваздуху доминантно се везује за суспендоване честице, посебно фракцију $PM_{2.5}$. РАН у ваздуху се ретко налазе у слободном облику, односно, 70-90% њих везано је за суспендоване честице, доминантно мањег дијаметра (179). Овакав резултат сугерише да је интеракција делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и загађујућих материја из ваздуха, на првом месту суспендованих честица, одређена хемијским саставом суспендованих честица. Посебно је интересантна и чињеница да честице које у свом саставу садрже веће концентрације РАН доводе до најјаче индукције оксидативног стреса, односно значајног поремећаја редокс баланса. Управо на тај начин може се објаснити улога ове интеракције у настанку ГДМ (100). Сходно томе, у циљу потпуног разумевања механизма деловања суспендованих честица, као и утицаја делеционих полиморфизама испитиваних гена, а у циљу процене здравствених ризика, важно је у анализу укључити и хемијски састав честица којима је популација изложена.

Упркос темељном претраживању литературе, није пронађена ниједна студија која је испитивала удружени ефекат изложености загађујућим материјама из ваздуха и делеционих полиморфизама гена за *GST* у развоју ГДМ. Највећи број истраживања која су се бавила овим интеракцијама, испитивала су њихов утицај на појаву респираторних обољења, првенствено астме и алергије. Аутори ових истраживања сугеришу да је интеракција вероватна, али да је услед значајних разлика у методологији и испитиваним популацијама, потенцијалним ген-ген интеракцијама или утицаја других срединских фактора, тешко са сигурношћу доћи до јединственог закључка (180,181).

Када је у питању ефекат интеракције изложености загађеном ваздуху и делеционих полиморфизама гена за *GST* на поремећаје гликорегулације, постоји мали број истраживања. Аутори студије спроведене на старијој популацији Корејаца, утврдили су да особе са *GSTM1*-нултим генотипом и *GSTT1*-нултим генотипом имају већу вероватноћу да развију инсулинску резистенцију уколико су изложене вишим концентрацијама $PM_{2.5}$, O_3 и NO_2 (182).

Истраживања која су се бавила проценом ефеката ове интеракције на компликације у трудноћи такође су малобројна. Свега једна студија, публикована од стране Suh и сарадника, испитивала је интеракције загађујућих материја из ваздуха са *GSTM1*-нултим генотипом и *GSTT1*-нултим генотипом на појаву превременог порођаја. Резултати ове студије указују на повећани ризик код жена изложених вишим концентрацијама PM_{10} у трећем триместру које су носиоци *GSTM1*-нултог генотипа, али не и *GSTT1*-нултог генотипа (183).

Упркос постојећим истраживањима која указују на значајан удружени ефекат *GST* нултих генотипова и изложености загађеном ваздуху на развој различитих болести, ретке су студије које су се бавиле специфично ГДМ. Овај недостатак литературе указује на потребу за даљим истраживањима која ће се бавити испитивањем утицаја на настанак ове болести, пре свега због пораста преваленције ГДМ, али и све веће изложености бројним загађујућим материјама из ваздуха, посебно у урбаним срединама. Такве студије требало би да имају проспективни дизајн, обухвате велике и хетерогене узорке популација (из урбаних и руралних средина), као и детаљну анализу хемијског састава суспендованих честица. На тај начин научни докази били би поузданији и омогућили би препознавање субпопулација са највећим ризиком, што би отворило пут ка адекватном планирању и спровођењу превентивних стратегија.

Осим процене утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и изложености загађујућим материјама из ваздуха на појаву ГДМ, наше истраживање бавило се и утицајем истих фактора на појаву хистопатолошких промена у постелици. У овом сегменту студије, укључено је 119 гравидних жена са дијагнозом ГДМ. Најчешће уочене хистопатолошке промене обухватале су незрелост вилуса (55,5%), едем вилуса (51,3%) и хорангиозу (47,1%). Нешто ређе забележене су калцификације (41,2%), повећан број синцицијалних чворова (33,6%), аглутинација вилуса (32,8%) и интервилусни фибрински депозити (17,6%). Фибриноидна некроза вилуса, инфаркт у постелици и стромална фиброза

били су веома ретки (6,7%, 5,9% и 3,4%, респективно), што је онемогућило даљу анализу ових промена, с обзиром на изузетно мали број или потпуно одсуство ових промена у постелицама испитаница са анализираним нултим генотиповима.

Оваква слика, односно овакве учесталости хистопатолошких промена у извесној мери се поклапају са подацима из нама доступне литературе. Учесталост незрелости вилуса од 55,5% нешто је нижа у односу на студију у којој је забележена у 66,7% узорака (184). Међутим, овај број може варирати од 8,6% до 90,5% (185). Овако широк распон и варијабилни налази могу бити резултат различитих критеријума у оцени промена, или утицаја других фактора, нпр. клиничких фактора, попут гестацијске зрелости.

Едем вилуса, иако неспецифичан за ГДМ, у нашем истраживању био је присутан у 51,3%, док Malathi и сарадници (186) сугеришу на нешто већу учесталост (70%), што указује на честу појаву ове промене у постелицама жена са ГДМ. Према налазима истих аутора, хорангиоза, која се сматра налазом специфичним за ГДМ, је уочена у већем броју постелица (75%) у поређењу са резултатима нашег истраживања (47,1%). Arshad и сарадници сугеришу на нешто нижу учесталост која зависи од модалитета терапије за ГДМ (52% код жена на дијетотерапији и 20% код жена на медикаментозној терапији) (187), што је у складу са резултатима нашег истраживања где је већина испитаница био на дијетотерапији. Слично едему вилуса, калцификације не представљају налаз специфичан за ГДМ. У нашем истраживању, калцификације су биле присутне у 41,2% постелица, што је у сагласности са налазима Salge и сарадника, који наводе учесталост од 44,2% случајева (188).

Учесталост повећаног броја синцицијалних чворова износила је 33,6%, што одговара резултатима Arshad и сарадника, који указују на различите учесталости зависно од модалитета терапије за ГДМ. У поменутом истраживању, жене које су биле на дијетотерапији су у 56% случајева имале повећан број синцицијалних чворова, док су жене на медикаментозној терапији имале ову промену у 28% случајева (187). Када је у питању аглутинација вилуса, ова промена није често анализирана у постелицама жена оболелих од ГДМ, те је мали број истраживања која наводе њену учесталост. Према резултатима Aldahmash и сарадника, аглутинација вилуса је виђена у 57% испитиваних постелица (41), што је већа учесталост у поређењу са резултатима нашег истраживања (32,8%).

Интервилусни депозити фибрина представљају још једну промену неспецифичну за ГДМ, а њена учесталост, према нама доступној литератури, јавља се у 11,6% постелица мајки оболелих од ГДМ (189), што је слично резултатима нашег истраживања која указују на учесталост од 17,6%.

Учесталости фибриноидне некрозе вилуса у нашем истраживању су веома ниске (6,7%), док су у нама доступној литератури присутне велике разлике. Према студији Malathi и сарадника, фибриноидна некроза била је присутна у 25% постелица жена са ГДМ (186), док су Aldahmash и сарадници указали на учесталост од чак 70,5% (41). Овако велике разлике у учесталости ове промене потенцијално се могу објаснити различитим начинима класификације. Појава инфаркта у постелици била је изузетно ретка, како у нашем истраживању (5,9%), тако и у студијама других аутора, где се указује на учесталост од 11,6% (189).

Стромална фиброза у нашем истраживању представља најређе виђену промену, са учесталошћу од 3,4%. Са друге стране, налази других истраживања указују на већу учесталост од 48% (190). Постоји могућност да се ова разлика јавља као последица различитих оцењивања промена. Наиме, ни у поменутом, ни у нашем истраживању није спроведена квантификација промена.

Иако се учесталости већине хистопатолошких промена уочених у нашем истраживању приближно поклапају са доступном литературом, одређене промене показују значајнија

одступања. Како је раније поменуто, овакве разлике могу настати услед различитог оцењивања промена, односно одсуства квантификације, чиме у класификовању промена значајан фактор чини субјективна процена истраживача. Међутим, осим ових методолошких фактора, постоји основа за разматрање могућег утицаја других фактора, посебно генетских и срединских, који могу допринети варијабилности хистопатолошких налаза у постелицима жена са ГДМ.

У том смислу, овај део истраживања био је усмерен на истовремено испитивање утицаја делеционих полиморфизма гена за *GSTM1* и *GSTT1*, као генетских фактора, и изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха, као срединских фактора. Ови фактори су анализирани како појединачно, тако и удружено, у оквиру испитивања удруженог утицаја гена и средине, с циљем бољег разумевања начина на који генетске варијације и изложеност штетним материјама из животне средине заједнички доприносе развоју хистопатолошких промена у постелици.

Према резултатима нашег истраживања, присуство *GSTM1*-нултог генотипа носило је 4,5 пута већу шансу за развој калцификација у постелицима жена оболелих од ГДМ. Овакав резултат се патофизиолошки може објаснити функцијом GST, међутим, механизми нису у потпуности разјашњени. Под претходно објашњеном претпоставком да би хомозиготни делециони полиморфизми гена који кодирају овај ензим довели до његовог недостатка и следственог поремећаја редокс баланса, калцификације се могу приписати управо овом дисбалансу у комбинацији са хипергликемијском средином. Наиме, према постојећим сазнањима, оксидативни стрес и хронична инфламација представљају значајне факторе у развоју васкуларних калцификација (191), што сугерише да се слични механизми могу јавити и у ткиву постелице.

Ова хипотеза се може проширити и на друге хистопатолошке промене које су у нашем истраживању повезане са испитиваним делеционим полиморфизмима. Присуство *GSTM1*-нултог генотипа носило је 3,2 пута већу шансу за појаву хорангиозе и 2,3 пута већу шансу за појаву повећаног броја синцицијалних чворова, док је присуство *GSTT1*-нултог генотипа носило 2,6 пута већу шансу за појаву повећаног броја синцицијалних чворова. Хорангиоза, односно повећање васкуларизације вилуса, представља компензаторни одговор на хипоксију потпомогнуту оксидативним оштећењем (192), док повећање броја синцицијалних чворова може бити последица директног оксидативног оштећења трофобласта (193). Упркос томе што ови механизми представљају разумљиво објашњење, мора се напоменути да тренутно недостају чврсти докази из експерименталних или епидемиолошких студија који би поткрепили утицај делеционих полиморфизма гена за *GST* на хистопатолошке промене у постелици. Ово још једном подсећа на значај наставка истраживања у овој области. Иако су резултати добијени у нашем истраживању показали статистичку значајност, широки интервали поверења указују на мању прецизност. Ово методолошко ограничење захтева понављање студије на већем узорку испитаница како би се добиле поузданије процене и смањила несигурност у тумачењу резултата.

Осим повезаности са делеционим полиморфизмима испитиваних гена, резултати нашег истраживања указују и на повезаност изложености загађеном ваздуху са појединим променама у постелицима жена са ГДМ. Пораст изложености $PM_{2.5}$ од једног $\mu g/m^3$ указао је на 1,4 пута већу шансу за појаву повећаног броја синцицијалних чворова, као и 1,3 пута већу шансу за појаву вилусне незрелости. Овај повећан ризик може се објаснити директним негативним утицајем суспендованих честица на морфологију и функцију постелице. Наиме, као што је већ описано, поједине $PM_{2.5}$ имају способност да пређу алвеоло-капиларну баријеру, уђу у системску циркулацију и доспеју до удаљених ткива, укључујући и постелицу. Према досадашњим истраживањима, ове честице могу се наћи у утеро-плацентарној циркулацији и изазвати директна оштећења, што може резултирати развојем патолошких стања у трудноћи (194).

Поред индиректних ефеката активације инфламаторног одговора, доказано је и да $PM_{2.5}$ штетно утичу на микроархитектуру и ћелијску структуру постељице. Хистохемијским бојењима је доказано да ове честице доводе до дисрупције колагена, чиме је нарушена структура строме вилуса. Овај налаз може објаснити откривену повезаност изложености $PM_{2.5}$ са поремећајима у структури вилуса. Осим тога, електронском микроскопијом уочене су и значајне промене у ендоплазматском ретикулуму и митохондријама цитотрофобласта, које додатно указују на директно оштећење које изазивају ове честице. Овакве структуралне промене митохондрија доводе до „цурења“ слободних радикала, што објашњава патофизиолошки механизам оштећења вилуса, односно стварање оксидативног стреса (195).

Такође, утврђен је и значајан удружени утицај делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и изложености загађеном ваздуху. Код испитаница са *GSTM1*-нултним генотипом, пораст изложености $PM_{2.5}$ од једног $\mu g/m^3$ носио је 2,7 пута већу шансу за развој едема вилуса, као и 2,2 пута већу шансу за развој калцификација у постељици. Осим ових интеракција, уочена је и интеракција делеционог полиморфизма гена за *GSTM1* и PM_{10} . Код жена са *GSTM1*-нултним генотипом, за сваки пораст изложености PM_{10} од једног $\mu g/m^3$ шанса за развој едема вилуса расте 1,7 пута. Ови налази указују на сложену интеракцију између генетских и срединских фактора, чиме се потврђује присуство комплексних патофизиолошких механизма у развоју промена у постељици код жена са ГДМ. Импликације ових интеракција, односно молекуларни механизми, описани су у претходном сегменту овог рада. Укратко, услед недостатка или смањене синтезе GST (условљене делеционим полиморфизмима гена за *GSTM1*) ослабљена је одбрана од штетних материја у саставу $PM_{2.5}$ и PM_{10} , те излагање повишеним концентрацијама ових честица додатно повећава ризик од настанка редокс дисбаланса и инфламаторног одговора. Едем вилуса може настати као последица поремећаја интегритета васкуларизације (196), док калцификације представљају знаке хроничне инфламације (190).

Интересантно је запажање да се ефекти интеракција *GSTM1*-нултог генотипа и суспендованих честица манифестују управо кроз морфолошке промене у постељици које се не сматрају специфичним за ГДМ. Другим речима, поставља се питање да ли ове интеракције делују независно од хипергликемијске средине, односно представљају додатни фактор који може утицати на структуру и функцију постељица жена оболелих од ГДМ. Са тим у вези, поставља се и питање да ли ова интеракција има утицаја и код жена које немају метаболичке поремећаје, што представља потенцијални предмет будућих истраживања о удруженом утицају гена и средине на поремећаје у постељици.

У светлу информација добијених у претходним сегментима нашег истраживања, уочава се да загађени ваздух може да има значајне последице по здравље гравидних жена. То уједно указује и на потребу за правовременим и сврсисходним превентивним деловањем. Иако су смањење емисије, нова техничка решења и контрола загађивача окосница превентивног деловања када је у питању аерозагађење, активности на нивоу појединаца су такође значајне.

Управо значај усвајања личних навика са крајњим циљем заштите од аерозагађења препознала је и Светска здравствена организација. Из тог разлога 2024. године публикован је водич који обједињује досадашња сазнања о ефикасности превентивних мера, њихове предности и мане, а са циљем давања јасних и изводљивих препорука за смањење индивидуалне изложености у целокупној популацији. Ове препоруке обухватају различите мере које се фокусирају на умањење изложености на отвореном или у затвореном простору. Неке од препорука на отвореном простору су избегавање или скраћивање боравка напољу, избегавање физичке активности или било каквог значајнијег физичког напора на отвореном или ношење заштитних маски. Мере које се тичу затвореног простора усмерене су ка одржавању квалитета ваздуха у унутрашњем простору домаћинства, боравишне или радне средине и могу бити избегавање отварање прозора или коришћење пречишћивача ваздуха. (197).

Трудноћа представља период повећане осетљивости на штетне утицаје аерозагађења, првенствено због физиолошких промена у респираторном и кардиоваскуларном систему жене, те се гравидне жене препознају као посебно вулнерабилна популациона група (198). Сходно томе, примена превентивних мера и заштитних навика код ове популације постаје приоритет јавног здравља. Из тог разлога, неопходно је гравидним женама дати јасне информације о ризицима и начинима заштите прилагођене њиховом стању и подржати их у усвајању ових навика у што већем обиму. Олакшавајући фактор приликом спровођења оваквих превентивних интервенција је чињеница да су гравидне жене, често уз подршку породице и здравственог особља, склоније усвајању здравијих животних навика. То се посебно огледа у променама у исхрани, као што је избор нутритивно богатијих намирница, или у напуштању штетних навика попут пушења (199).

Један од потенцијалних начина за подстицање усвајања навика са циљем заштите од штетног утицаја аерозагађења код трудница може бити кроз програм Школа за труднице, који се спроводи у оквиру примарне здравствене заштите. На тај начин, ова тематика може постати саставни део редовног пренаталног саветовања, уз континуирану стручну подршку здравствених радника. Истраживање спроведено у Београду, указало је на ову проблематику. Наиме, према речима испитаница, уочен је значајан изостанак подршке и едукације од стране здравствених радника када је у питању усвајање навике са циљем заштите од аерозагађења (200). Захваљујући томе, испитанице се чешће ослањају на незваничне изворе информисања о загађењу ваздуха, што се уједно одражава и на ниво усвајања заштитних навика. У поменутом истраживању, свега 48,8% испитаница наводи да примењује барем једну меру са циљем заштите од штетног утицаја аерозагађења (200).

У циљу очувања објективности и научне непристрасности, неопходно је истаћи кључне предности, али и ограничења нашег истраживања како би се резултати исправно тумачили и разумели и пружиле смернице за будућа истраживања из ових области. Прво, према нашим сазнањима, ово истраживање представља прву студију која испитује интеракцију одабраних генских полиморфизама и изложености загађеном ваздуху у контексту процене ризика од настанка ГДМ, односно промена у постељици. Иако то представља нов допринос научној литератури, указује и на потребу за додатним истраживањима која би потврдила и проширила ова сазнања.

Друго, процена индивидуалне експозиције у овом истраживању може се сматрати и предношћу и потенцијалним недостатком. Истраживање је укључило индивидуалне факторе, попут промене адресе становања и временаведеног на отвореном, односно факторе који се у популационим истраживањима често занемарују. Са друге стране, I/O односи који су коришћени односе се искључиво на урбану средину и не узимају у обзир индивидуалне навике, тј. варијације унутар појединачних домаћинстава, што може утицати на прецизност процене изложености.

Треће, и поред употребе различитих техника за корекцију сезонских варијација у концентрацијама загађујућих материја, временски оквир истраживања, које је спроведено од септембра до маја, уводи потенцијалну сезонску пристрасност, што може утицати на процену ефеката изложености.

Четврто, хемијски састав суспендованих честица није био предмет анализе у оквиру нашег истраживања, будући да ови подаци нису део рутинских извештаја о квалитету ваздуха, што представља ограничавајући фактор у разумевању механизма токсичности.

Пето, у истраживање нису укључени подаци о уносу антиоксиданаса исхраном или суплементацијом који могу значајно утицати на индивидуални антиоксидативни капацитет, нарочито код особа са *GSTM1*-нултим генотипом и *GSTT1*-нултим генотипом. На крају, важно је напоменути да поједине анализе, доминанатно оне које се тичу процене ефеката *GSTT1*-нултог генотипа, показују одређен степен статистичке несигурности, што се огледа у ширим

интервалима поверења. Ово је највероватније последица ниске учесталости овог генотипа у популацији, те резултате ових анализа треба тумачити са опрезом.

5. ЗАКЉУЧЦИ

На основу постављених циљева и резултата добијених у овом истраживању могу се поставити следећи закључци:

1. Учесталост делеционог полиморфизма гена за *GSTM1* у групи гравидних жена са дијагностикованим гестацијским дијабетес мелитусом износила је 48,9%, а у групи здравих гравидних жена износила је 47,9%. Учесталост делеционог полиморфизма гена за *GSTT1* у групи гравидних жена са дијагностикованим гестацијским дијабетес мелитусом износила је 21,1%, а у групи здравих гравидних жена износила је 18,8%. Делециони полиморфизми гена за *GSTM1* и *GSTT1* не представљају факторе ризика за појаву гестацијског дијабетес мелитуса.
2. На основу процењене експозиције појединим загађујућим материјама из ваздуха налазимо да повећана експозиција представља фактор ризика за појаву гестацијског дијабетес мелитуса.
 - Повећање изложености $PM_{2.5}$ за један $\mu g/m^3$ у периоду пре трудноће носило је 1,3 пута већу шансу за развој гестацијског дијабетес мелитуса код свих жена, док је повећање изложености у другом триместру носило 1,6 пута већу шансу код жена непушача и 2,8 пута већу шансу код жена пушача и некадашњих пушача.
 - Повећање изложености PM_{10} за један $\mu g/m^3$ у свим периодима носило је већу шансу за развој гестацијског дијабетес мелитуса. У периоду пре трудноће повећање изложености носило је 1,6 пута већу шансу код свих жена. У првом триместру повећање изложености носило је 1,1 пут већу шансу код жена непушача и 1,2 пута већу шансу код жена пушача. У другом триместру повећање изложености носило је 1,7 пута већу шансу код жена непушача и 1,9 пута већу шансу код жена пушача и некадашњих пушача.
 - Повећање изложености O_3 за један $\mu g/m^3$ у свим периодима носило је већу шансу за развој гестацијског дијабетес мелитуса. У периоду пре трудноће повећање изложености је носило 1,2 пута већу шансу код жена непушача и 1,4 пута већу шансу код жена пушача и некадашњих пушача. У првом триместру повећање изложености је носило 1,8 пут већу шансу код жена непушача и 3,2 пута већу шансу код жена пушача и некадашњих пушача. У другом триместру повећање изложености је носило 1,3 пута већу шансу код жена непушача и 1,5 пута већу шансу код жена пушача и некадашњих пушача.
3. Испитивањем удруженог утицаја делеционих полиморфизама гена за *GSTM1* и *GSTT1* и експозиције појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву гестацијског дијабетес мелитуса уочено је присуство значајне интеракције делеционог полиморфизма гена за *GSTM1* и изложености $PM_{2.5}$ у првом триместру трудноће. При порасту изложености $PM_{2.5}$ од једног $\mu g/m^3$, жене непушачи имају 1,4 пута већу шансу да оболе уколико су носиоци *GSTM1*-нултог генотипа.
4. Код жена носиоца делеционог полиморфизма гена за *GSTM1*, за сваки пораст изложености $PM_{2.5}$ од једног $\mu g/m^3$ 2,7 пута расте шанса за развој едема и 2,2 пута за развој калцификација у постелици, док је у присуству истих делеционих полиморфизама повећање изложености PM_{10} за један $\mu g/m^3$ носило 1,7 пута већу шансу за развој едема.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):R43–51.
2. Hadden DR, Hillebrand B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin). *Diabetologia.* 1989;32(8):625–625.
3. QuickStats: Percentage of Mothers with Gestational Diabetes,* by Maternal Age — National Vital Statistics System, United States, 2016 and 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(1):16.
4. Frontino G, Succurro E, Corcoy R, Scialabba F, Poloniato A, Scavini M. Editorial: Current and future trends in gestational diabetes diagnosis, care and neonatal outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1270472.
5. Luo R, Fell DB, Corsi DJ, Taljaard M, Wen SW, Walker MC. Temporal Trends in Gestational Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors in Ontario, Canada, 2012-2020: A Population-Based Cohort Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2024;46(8):102573.
6. Lappe V, Greiner GG, Linnenkamp U, Viehmann A, Adamczewski H, Kaltheuner M, et al. Gestational diabetes in Germany—prevalence, trend during the past decade and utilization of follow-up care: an observational study. *Sci Rep.* 2023;13(1):16157.
7. Dugalic S, Petronijevic M, Vasiljevic B, Todorovic J, Stanisavljevic D, Jotic A, et al. Trends of the Prevalence of Pre-gestational Diabetes in 2030 and 2050 in Belgrade Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11):6517.
8. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:691033.
9. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):743–754.
10. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, Fulcher GR. Large-for-Gestational-Age Neonates in Type 1 Diabetes and Pregnancy: Contribution of Factors Beyond Hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1821–1828.
11. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5003.
12. Chandra M, Paray AA. Natural Physiological Changes During Pregnancy. *Yale J Biol Med.* 2024;97(1):85–92.
13. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342.

14. Rassie K, Alesi S, Neven A, Mason T, Jona E, Ellery SJ, et.al. Metabolic associations of human placental lactogen in pregnancies at high metabolic risk: An observational cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2025;104(9):1694-1704.
15. Schernthaner-Reiter MH, Wolf P, Vila G, Luger A. The Interaction of Insulin and Pituitary Hormone Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626427.
16. Brănișteanu DD, Mathieu C. Progesterone in gestational diabetes mellitus: guilty or not guilty? *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(2):54–56.
17. Paz-Filho G, Mastronardi C, Wong ML, Licinio J. Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 3):S549–555.
18. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Guillemette L, Moreau J, Allard C, et al. Higher Leptin Levels are Associated with Higher Insulin Resistance and Lower Beta-Cell Compensation in Second Trimester of Pregnancy, Independently of Adiposity. *Can J Diabetes*. 2013;37(Suppl 4):S81.
19. Khant Aung Z, Grattan DR, Ladyman SR. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;516:110933.
20. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Ropero AB, Quesada I. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol*. 2009;587(Pt 21):5031–5037.
21. Saucedo R, Ortega-Camarillo C, Ferreira-Hermosillo A, Díaz-Velázquez MF, Meixueiro-Calderón C, Valencia-Ortega J. Role of Oxidative Stress and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Sep 29;12(10):1812.
22. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763.
23. Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Vázquez CM, Mate A, Sobrevia L, Marín R. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165354
24. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4642.
25. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1509.
26. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425-433.
27. Ray GW, Zeng Q, Kusi P, Zhang H, Shao T, Yang T, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1399694.
28. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(5):567–575.
29. Pessler D, Rudich A, Bashan N. Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. *Diabetologia*. 2001;44(12):2156–2164.

30. Gelen V, Şengül E, Atila G, Uslu H, Makav M. Association of Gestational Diabetes and Proinflammatory Cytokines (IL-6, TNF- α and IL-1 β). *J Embryol.* 2017;1(1):6–11.
31. Blackburn ST. *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective.* 4th ed., Elsevier Saunders, 2013.
32. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(1):14–43.
33. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Jun;25(3):287-299
34. Hussain T, Murtaza G, Metwally E, Kalhoro DH, Kalhoro MS, Rahu BA, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:9962860.
35. Coughlan MT, Vervaart PP, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Altered Placental Oxidative Stress Status in Gestational Diabetes Mellitus. *Placenta.* 2004;25(1):78–84.
36. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):403-407.
37. Saini P, Pankaj J, Jain A, Agarwal G. Effects of gestational diabetes mellitus on gross morphology of placenta: a comparative study. *Int J Anat Res* 2015;3:889–894.
38. Calvo MJ, Parra H, Santeliz R, Bautista J, Luzardo E, Villasmil N, et al. The Placental Role in Gestational Diabetes Mellitus: A Molecular Perspective. *touchREV Endocrinol.* 2024;20(1):10–18.
39. Ehlers E, Talton OO, Schust DJ, Schulz LC. Placental Structural Abnormalities in Gestational Diabetes and When They Develop: A Scoping Review. *Placenta.* 2021;116:58–66.
40. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta.* 2015;36(2):101-114.
41. Aldahmash WM, Alwasel SH, Algerian K. Gestational diabetes mellitus induces placental vasculopathies. *Environ Sci Pollut Res.* 2022;29(13):19860–8.
42. Byrne J, Ranaei-Zamani N, Hutchinson JC, Hillman S. A retrospective analysis of placental histopathological findings in gestational diabetes mellitus (GDM). *Placenta.* 2025;162:20–26.
43. Hennig B, Chow CK. Lipid peroxidation and endothelial cell injury: implications in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 1988;4(2):99-106.
44. McElwain CJ, Tuboly E, McCarthy FP, McCarthy CM. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows Into Future Cardiometabolic Health? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:655.
45. Moliterno R, Imperato A, Iavazzo N, Salzillo C, Marzullo A, Laganà AS, et al. Microscopic changes and gross morphology of placenta in women affected by gestational diabetes mellitus in dietary treatment: A systematic review. *Open Med (Wars).* 2025;20(1):20251142.

46. Edu A, Teodorescu C, Dobjanschi CG, Socol ZZ, Teodorescu V, Matei A, et al. Placenta changes in pregnancy with gestational diabetes. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(2):507–512.
47. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108044.
48. Hedderson MM, Darbinian JA, Ferrara A. Disparities in the risk of gestational diabetes by race-ethnicity and country of birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):441–448.
49. de Mendonça ELSS, Fragoso MBT, de Oliveira JM, Xavier JA, Goulart MOF, de Oliveira ACM. Gestational Diabetes Mellitus: The Crosslink among Inflammation, Nitroxidative Stress, Intestinal Microbiota and Alternative Therapies. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(1):129.
50. Bashir M, Fagier Y, Ahmed B, C Konje J. An overview of diabetes mellitus in pregnant women with obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;93:102469.
51. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. Risk factors of gestational diabetes mellitus recurrence: a meta-analysis. *Endocrine*. 2016;53(3):662–671.
52. Moosazadeh M, Asemi Z, Lankarani KB, Tabrizi R, Maharlouei N, Naghibzadeh-Tahami A, et al. Family history of diabetes and the risk of gestational diabetes mellitus in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S99-S104.
53. Monod C, Kotzaeridi G, Linder T, Eppel D, Rosicky I, Filippi V, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in women with a family history of type 2 diabetes in first- and second-degree relatives. *Acta Diabetol*. 2023;60(3):345–351.
54. Choudhury AA, Rajeswari VD. Polycystic ovary syndrome (PCOS) increases the risk of subsequent gestational diabetes mellitus (GDM): A novel therapeutic perspective. *Life Sci*. 2022;310:121069.
55. Quan W, Zeng M, Jiao Y, Li Y, Xue C, Liu G, et al. Western Dietary Patterns, Foods, and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1353-1364.
56. Lambert V, Muñoz SE, Gil C, Román MD. Maternal dietary components in the development of gestational diabetes mellitus: a systematic review of observational studies to timely promotion of health. *Nutr J*. 2023;22:15.
57. Xie W, Zhang L, Cheng J, Wang Y, Kang H, Gao Y. Physical activity during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose–response meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):594.
58. Masalin S, Kautiainen H, Gissler M, Pennanen P, Eriksson JG, Laine MK. Impact of smoking on gestational diabetes mellitus and offspring birthweight in primiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(12):1632–1639.
59. Zhang H, Zhou X, Tian L, Huang J, E M, Yin J. Passive smoking and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis*. 2023;21:115.
60. Yao X, Geng S, Zhu L, Jiang H, Wen J. Environmental pollutants exposure and gestational diabetes mellitus: Evidence from epidemiological and experimental studies. *Chemosphere*. 2023;332:138866.

61. Tsokkou S, Tzintros ST, Konstantinidis I, Keramas A, Georgaki MN, Stamoula E, Matsas A. Assessment of Environmental Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus: A Ten-Year Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2025;14(5):1646.
62. Eberle C, Stichling S. Environmental health influences in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BMC Public Health*. 2022;22:1572.
63. Pervjakova N, Moen GH, Borges MC, Ferreira T, Cook JP, Allard C, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2022;31(19):3377-3391
64. Barseem NE, Khattab E, Dawood R, Mohamed S. GST T1, M1, and IRS-1 G972R Genetic Variants Association to Gestational Diabetes Mellitus (GDM) in Egyptian Women: Linkage to Maternal Hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(2):e021921191604.
65. Ottman R. Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med*. 1996;25(6):764–770.
66. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51–88.
67. Wu B, Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(12):656–668.
68. Rossjohn J, McKinstry WJ, Oakley AJ, Verger D, Flanagan J, Chelvanayagam G, et al. Human theta class glutathione transferase: the crystal structure reveals a sulfate-binding pocket within a buried active site. *Structure*. 1998;6(3):309–322.
69. Zhang M, An C, Gao Y, Leak RK, Chen J, Zhang F. Emerging Roles of Nrf2 and Phase II Antioxidant Enzymes in Neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2013;100:30–47.
70. Pushparajah DS, Umachandran M, Plant KE, Plant N, Ioannides C. Up-regulation of the glutathione S-transferase system in human liver by polycyclic aromatic hydrocarbons; comparison with rat liver and lung. *Mutagenesis*. 2008;23(4):299–308.
71. Chuang JJ, Dai YC, Lin YL, Chen YY, Lin WH, Chan HL, et al. Downregulation of glutathione S-transferase M1 protein in *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced mouse bladder carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;279(3):322-330.
72. Gasmi A, Noor S, Piscopo S, Menzel A. Toxic Metal –Mediated Neurodegradation: A Focus on Glutathione and GST Gene Variants. *Arch Razi Inst*. 2022;77(2):525–36.
73. Choi H, Harrison R, Komulainen H, Saborit JMD. Polycyclic aromatic hydrocarbons. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138705/>
74. Gushgari AJ, Halden RU. Critical review of major sources of human exposure to *N*-nitrosamines. *Chemosphere*. 2018;210:1124–36.
75. Jomova K, Alomar SY, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Heavy metals: toxicity and human health effects. *Arch Toxicol*. 2025;99(1):153–209.
76. Mazari AMA, Zhang L, Ye ZW, Zhang J, Tew KD, Townsend DM. The Multifaceted Role of Glutathione S-Transferases in Health and Disease. *Biomolecules*. 2023;13(4):688.

77. Wang SC, Huang CC, Shen CH, Lin LC, Zhao PW, Chen SY, et al. Gene Expression and DNA Methylation Status of Glutathione S-Transferase Mu1 and Mu5 in Urothelial Carcinoma. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0159102.
78. Dutra WO, Moreira PR, Souza PE, Gollob KJ, Gomez RS. Implications of cytokine gene polymorphisms on the orchestration of the immune response: lessons learned from oral diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(3):223-232.
79. Rodriguez-Murillo L, Salem RM. Insertion/Deletion Polymorphism. In: Gellman MD, Turner JR, editors. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY; 2013. Available from: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4419-1005-9_706
80. Dasari S, Gonuguntla S, Ganjayi MS, Bukke S, Sreenivasulu B, Meriga B. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases: Relevance to neurological disorders. *Pathophysiology*. 2018;25(4):285–292.
81. Živković M, Životić I, Dinčić E, Stojković L, Vojinović S, Stanković A. The glutathione S-transferase T1 deletion is associated with susceptibility to multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;334(1–2):6–9.
82. Rebai A, Chbili C, Ben Amor S, Hassine A, Ben Ammou S, Saguem S. Effects of glutathione S-transferase M1 and T1 deletions on Parkinson's disease risk among a North African population. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(3):290–295.
83. Maciel SS, Pereira A da C, Silva GJJ, Rodrigues MV, Mill JG, Krieger JE. Association between glutathione S-transferase polymorphisms and triglycerides and HDL-cholesterol. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):204–208.
84. Polimanti R, Piacentini S, Lazzarin N, Re MA, Manfellotto D, Fuciarelli M. Glutathione S-transferase variants as risk factor for essential hypertension in Italian patients. *Mol Cell Biochem*. 2011;357(1–2):227–233.
85. Peng J, Ma P, Wu X, Yang T, Hu Y, Xu Y, et al. A case-control study and systematic review of the association between glutathione S-transferase genes and chronic kidney disease. *Heliyon*. 2023;9(11):e21183.
86. Stojkovic Lalosevic MLj, Coric VM, Pekmezovic TD, Simic TP, Pljesa Ercegovac MS, Pavlovic Markovic AR, et al. Deletion and Single Nucleotide Polymorphisms in Common Glutathione-S Transferases Contribute to Colorectal Cancer Development. *Pathol Oncol Res*. 2019;25(4):1579–1587.
87. Salinas-Sánchez AS, Sánchez-Sánchez F, Donate-Moreno MJ, Rubio-del-Campo A, Gimenez-Bachs JM, Lorenzo-Romero JG, et al. Polymorphic deletions of the GSTT1 and GSTM1 genes and susceptibility to bladder cancer. *BJU Int*. 2011;107(11):1825–1832.
88. Yu C, Hequn C, Longfei L, Long W, Zhi C, Feng Z, Jinbo C, Chao L, Xiongbing Z. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms are associated with increased bladder cancer risk: Evidence from updated meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(2):3246-3258.
89. Dunna NR, Vure S, Sailaja K, Surekha D, Raghunadharao D, Rajappa S, et al. Deletion of GSTM1 and T1 genes as a risk factor for development of acute leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(4):2221–2224.

90. Li Y, Li S, Zhai Q, Hai J, Wang D, Cao M, et al. Association of GSTs polymorphisms with risk of gestational diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):15191–7.
91. Orhan O, Atalay M, Orhan F, Karkucak M, Demir B, Yakut T, et al. Glutathione S-Transferase M1 and T1 Gene Polymorphisms are not Associated with Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus Development. *West Indian Med J*. 2014 May 16. doi:10.7727/wimj.2013.128
92. Stone V, Donaldson K. Environmental pollutants. In: Laurent GJ, Shapiro SD, editors. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. Oxford: Academic Press; 2006: p. 90–96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0123708796001277>
93. Pérez Velasco R, Jarosińska D. Update of the WHO global air quality guidelines: Systematic reviews – An introduction. *Environ Int*. 2022;170:107556.
94. Stafoggia M, Oftedal B, Chen J, Rodopoulou S, Renzi M, Atkinson RW, et al. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health*. 2022;6(1):e9–18.
95. Campbell-Lendrum D, Prüss-Ustün A. Climate change, air pollution and noncommunicable diseases. *Bull World Health Organ*. 2019;97(2):160–161.
96. Smil V. Air Pollution. In: Smelser NJ, Baltes PB, editors. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Pergamon; 2001. p. 355–359. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0080430767041875>
97. Polivka BJ. The Great London Smog of 1952. *Am J Nurs*. 2018 ;118(4):57-61.
98. von Hinke S, Sørensen EN. The long-term effects of early-life pollution exposure: Evidence from the London smog. *J Health Econ*. 2023;92:102827.
99. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–1592.
100. Air quality guidelines global update 2005. Copenhagen, Denmark: World Health Organization; 2006. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-SDE-PHE-OEH-06.02>
101. Prather K, Barsanti K. Is the air we breathe safe? *Science*. 2025;387(6738):1019.
102. Health Effects Institute. State of Global Air 2024. Special Report. Boston, MA: Health Effects Institute; 2024. Available from: <https://www.stateofglobalair.org/resources/archived/state-global-air-report-2024>
103. Zheng J, Yang X, Hu S, Wang Y, Liu J. Association between short-term exposure to air pollution and respiratory diseases among children in China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res*. 2022;32(11):2512–2532.
104. Renzi M, Scortichini M, Forastiere F, De' Donato F, Michelozzi P, Davoli M, et al. A nationwide study of air pollution from particulate matter and daily hospitalizations for respiratory diseases in Italy. *Sci Total Environ*. 2022;807(Pt 3):151034.

105. Adekoya A, Tyagi SK, Duru CN, Satia I, Paudyal V, Kurmi OP. Effects of Household Air Pollution (HAP) on Cardiovascular Diseases in Low- and Middle-Income Countries (LMICs): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9298.
106. Devlin RB, Duncan KE, Jardim M, Schmitt MT, Rappold AG, Diaz-Sanchez D. Controlled Exposure of Healthy Young Volunteers to Ozone Causes Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2012;126(1):104–111.
107. Moderato L, Aschieri D, Lazzeroni D, Rossi L, Biagi A, Binno SM, et al. Air pollution and out-of-hospital cardiac arrest risk: a 7-year study from a highly polluted area. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023;12(12):810–817.
108. Jiang F, Zhao J, Sun J, Chen W, Zhao Y, Zhou S, et al. Impact of ambient air pollution on colorectal cancer risk and survival: insights from a prospective cohort and epigenetic Mendelian randomization study. *EBioMedicine*. 2024;103:105126.
109. Sun M, Gao M, Luo M, Wang T, Zhong T, Qin J. Association between air pollution and primary liver cancer in European and east Asian populations: a Mendelian randomization study. *Front Public Health*. 2023;11:1212301.
110. Zare Sakhvidi MJ, Lequy E, Goldberg M, Jacquemin B. Air pollution exposure and bladder, kidney and urinary tract cancer risk: A systematic review. *Environ Pollut*. 2020;267:115328.
111. Roy R, D'Angiulli A. Air pollution and neurological diseases, current state highlights. *Front Neurosci*. 2024;18:1351721.
112. Ha S. Air pollution and neurological development in children. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(4):374–381.
113. Shubham S, Kumar M, Sarma DK, Kumawat M, Verma V, Samartha RM, et al. Role of air pollution in chronic kidney disease: an update on evidence, mechanisms and mitigation strategies. *Int Arch Occup Environ Health*. 2022;95(5):897–908.
114. Zhu Y, Zhang C, Liu D, Ha S, Kim SS, Pollack A, et al. Ambient Air Pollution and Risk of Gestational Hypertension. *Am J Epidemiol*. 2017;186(3):334–343.
115. Pedersen M, Nobile F, Stayner LT, de Hoogh K, Brandt J, Stafoggia M. Ambient air pollution and hypertensive disorders of pregnancy in Rome. *Environ Res*. 2024;251(Pt 1):118630.
116. Ravindra K, Chanana N, Mor S. Exposure to air pollutants and risk of congenital anomalies: A systematic review and metaanalysis. *Sci Total Environ*. 2021;765:142772.
117. Liu Y, Xu J, Chen D, Sun P, Ma X. The association between air pollution and preterm birth and low birth weight in Guangdong, China. *BMC Public Health*. 2019;19(1):3.
118. Balti EV, Echouffo-Tcheugui JB, Yako YY, Kengne AP. Air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):161–172.
119. Liu F, Wang X, Pan M, Zhang K, Zhou F, Tong J, et al. Exposure to air pollution and prevalence of metabolic syndrome: A nationwide study in China from 2011 to 2015. *Sci Total Environ*. 2023;855:158596.

120. Zhang H, Wang Q, He S, Wu K, Ren M, Dong H, et al. Ambient air pollution and gestational diabetes mellitus: A review of evidence from biological mechanisms to population epidemiology. *Sci Total Environ.* 2020;719:137349.
121. Sangkham S, Phairuang W, Sherchan SP, Pansakun N, Munkong N, Sarndhong K, et al. An update on adverse health effects from exposure to PM2.5. *Environ Adv.* 2024;18:100603.
122. Okada T, Iwayama T, Murakami S, Torimura M, Ogura T. Nanoscale observation of PM2.5 incorporated into mammalian cells using scanning electron-assisted dielectric microscope. *Sci Rep.* 2021;11(1):228.
123. Zhou W, Tian D, He J, Zhang L, Tang X, Zhang L, et al. Exposure scenario: Another important factor determining the toxic effects of PM2.5 and possible mechanisms involved. *Environ Pollut.* 2017;226:412–425.
124. Parasin N, Amnuaylojaroen T, Saokaew S, Sittichai N, Tabkhan N, Dilokthornsakul P. Outdoor air pollution exposure and the risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic umbrella review and meta-analysis. *Environ Res.* 2025;269:120885.
125. González-Guevara E, Martínez-Lazcano JC, Custodio V, Hernández-Cerón M, Rubio C, Paz C. Exposure to ozone induces a systemic inflammatory response: possible source of the neurological alterations induced by this gas. *Inhal Toxicol.* 2014;26(8):485–491.
126. Bass V, Gordon CJ, Jarema KA, MacPhail RC, Cascio WE, Phillips PM, et al. Ozone induces glucose intolerance and systemic metabolic effects in young and aged brown Norway rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;273(3):551–560.
127. Lu C, Wang F, Liu Q, Deng M, Yang X, Ma P. Effect of NO2 exposure on airway inflammation and oxidative stress in asthmatic mice. *J Hazard Mater.* 2023;457:131787.
128. Karoui A, Crochemore C, Harouki N, Corbière C, Preterre D, Vendeville C, et al. Nitrogen Dioxide Inhalation Exposures Induce Cardiac Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production, Impair Mitochondrial Function and Promote Coronary Endothelial Dysfunction. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5526.
129. Hu CY, Gao X, Fang Y, Jiang W, Huang K, Hua XG, et al. Human epidemiological evidence about the association between air pollution exposure and gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2020;180:108843.
130. Tang X, Zhou JB, Luo F, Han Y, Heianza Y, Cardoso MA, et al. Air pollution and gestational diabetes mellitus: evidence from cohort studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e000937.
131. Nazarpour S, Shokati Poursani A, Mousavi M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S. Investigation of the relationship between air pollution and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol.* 2024;44(1):2362962.
132. Gaaib J, And A, Al-Assie A. Simple salting – out method for genomic DNA extraction from whole blood. *Tikrit J Pure Sci.* 2011;16(2):9-11
133. Portal Otvorenih Podataka [Internet]. Available from: data.gov.rs/sr/datasets/kvalitet-vazdukh/. Accessed on: 25 Feb 2025.

134. Agencija za zaštitu životne sredine. Godišnji izveštaj o stanju kvaliteta vazduha u Republici Srbiji 2023. godine. Agencija za zaštitu životne sredine, Beograd; 2024. Available from: <https://sepa.gov.rs/wp-content/uploads/2024/10/Vazduh2023.pdf>
135. Agencija za zaštitu životne sredine. Godišnji izveštaj o stanju kvaliteta vazduha u Republici Srbiji 2022. godine. Agencija za zaštitu životne sredine, Beograd; 2023. Available from: <https://sepa.gov.rs/wp-content/uploads/2024/10/Vazduh2022.pdf>
136. Cleveland WS. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *J Am Stat Assoc.* 1979;74(368):829–36.
137. Republički hidrometeorološki zavod. Meteorološki godišnjak - klimatološki podaci. Available from: https://www.hidmet.gov.rs/latin/meteorologija/klimatologija_godisnjaci.php Accessed on: 27 Feb 2025
138. Padula AM, Yang W, Schultz K, Lee C, Lurmann F, Hammond SK, et al. Gene-environment interactions between air pollution and biotransformation enzymes and risk of birth defects. *Birth Defects Res.* 2021;113(9):676–686.
139. Alonso-Blanco E, Gómez-Moreno FJ, Díaz-Ramiro E, Fernández J, Coz E, Yagüe C, et al. Real-Time Measurements of Indoor–Outdoor Exchange of Gaseous and Particulate Atmospheric Pollutants in an Urban Area *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Sep 25;20(19):6823.
140. Oğlak SC, Obut M, Aşır F, Yılmaz EZ, Bolluk G, Ağaçayak E, et al. Histopathological changes in the placentas of pregnant women with Gestational Diabetes Mellitus. *J Drug Deliv Ther.* 2024;14(4):14–18.
141. Venkatesh MK, Shetty SK, Chaithra G. Morphological and Histopathological Features of Placenta in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Its Association with Perinatal Outcome. *J South Asian Feder Obs Gynae* 2024;16(S1):S1-S6.
142. Rudge MV, Lima CP, Damasceno DC, Sinzato YK, Napoli G, Rudge CV, et al. Histopathological placental lesions in mild gestational hyperglycemic and diabetic women. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3(1):19.
143. Pljesa-Ercegovac M, Savic-Radojevic A, Matic M, Coric V, Djukic T, Radic T, Simic T. Glutathione Transferases: Potential Targets to Overcome Chemoresistance in Solid Tumors. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 28;19(12):3785.
144. Simic T, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Mimic-Oka J. Glutathione S-transferases in kidney and urinary bladder tumors. *Nat Rev Urol.* 2009;6(5):281-9.
145. Kudhair BK, Alabdali YAJ, Alabid NN. Association of GSTP1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms with Diisocyanate-induced asthma in Iraqi Arab male workers. *Mol Biol Rep.* 2025;53(1):105.
146. Li Y, Li L, Fan D, Wang Z, Cui Y. Effects of GST null genotypes on individual susceptibility to atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Free Radic Res.* 2020 Sep;54(8-9):567-573.
147. Gudur RA, Bhosale SJ, Gudur AK, Datkhile KD. Genetic Polymorphisms in Glutathione S-Transferase (GST) Gene and Their Correlation with Toxicity of Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2024;25(7):2271-2282.

148. Hemlata, Singh J, Bhardwaj A, Kumar A, Singh G, Priya K, et al. Comparative frequency distribution of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and theta (GSTT1) allelic forms in Himachal Pradesh population. *Egypt J Med Hum Genet.* 2022;23(1):86.
149. Tiongco RE, Calma IS, Gozum CC, Manao MA, Ayson FL, Basilio PV, et al. Association of the glutathione s-transferase polymorphisms with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of Asian populations. *J Diabetes Metab Disord.* 2025;24(2):283.
150. Prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM). *Diabetes Atlas.* Available from: <https://diabetesatlas.org/data-by-indicator/hyperglycaemia-in-pregnancy-hip-20-49-y/prevalence-of-gestational-diabetes-mellitus-gdm/>
151. Nakanishi G, Pita-Oliveira M, Bertagnolli LS, Torres-Loureiro S, Scudeler MM, Cirino HS, et al. Worldwide Systematic Review of GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes by Continent, Ethnicity, and Therapeutic Area. *OMICS.* 2022;26(10):528-541.
152. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(19):2145-2156.
153. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003;33 Suppl:245-254.
154. Gao F, Das SK. Epigenetic regulations through DNA methylation and hydroxymethylation: clues for early pregnancy in decidualization. *Biomol Concepts.* 2014;5(2):95-107.
155. Vaissière T, Sawan C, Herceg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res.* 2008;659(1-2):40-48.
156. Tang SC, Wu MF, Wong RH, Liu YF, Tang LC, Lai CH, et al. Epigenetic mechanisms for silencing glutathione S-transferase m2 expression by hypermethylated specificity protein 1 binding in lung cancer. *Cancer.* 2011;117(14):3209-3221
157. Schneckeburger M, Karius T, Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis. *Front Pharmacol.* 2014;5:170.
158. Deng X, Yang Y, Sun H, Qi W, Duan Y, Qian Y. Analysis of whole genome-wide methylation and gene expression profiles in visceral omental adipose tissue of pregnancies with gestational diabetes mellitus. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(7):623-630.
159. Dłuski DF, Wolińska E, Skrzypczak M. Epigenetic Changes in Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7649.
160. Kumar SH, Acharyya S, Chouksey A, Soni N, Nazeer N, Mishra PK. Air pollution-linked epigenetic modifications in placental DNA: Prognostic potential for identifying future foetal anomalies. *Reprod Toxicol.* 2024;129:108675.
161. Mukherjee S, Dasgupta S, Mishra PK, Chaudhury K. Air pollution-induced epigenetic changes: disease development and a possible link with hypersensitivity pneumonitis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(40):55981–56002.
162. Bhattacharjee P, Paul S, Banerjee M, Patra D, Banerjee P, Ghoshal N, et al. Functional compensation of glutathione S-transferase M1 (GSTM1) null by another GST superfamily member, GSTM2. *Sci Rep.* 2013;3(1):2704.

163. Zhao L, Zhao C, Sun W, Zheng H, Gao Y, Wa CK, et al. Long-term air pollution exposure and cardiovascular disease risk across cardiovascular-renal-metabolic stages: a nationwide study. *BMC Public Health*. 2025;25(1):2179.
164. Jevtić M, Dragić N, Bijelović S, Popović M. Cardiovascular diseases and air pollution in Novi Sad, Serbia. *Int J Occup Med Environ Health*. 2014;27(2):153-164.
165. Langenbach MC, Mayrhofer T, Langenbach IL, Lu MT, Karady J, Maintz D, et al. Air pollution, coronary artery disease, and cardiovascular events: Insights from the PROMISE trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2025;19(3):306-313.
166. Wang T, Liang M, Ye X, Huang X, Chen H, He X, et al. Ambient air pollution exposure, mediating biomarkers and risk of COPD: a cohort study and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2025;34(177):250055.
167. Best Rogowski CB, Bredell C, Shi Y, Tien-Smith A, Szybka M, Fung KW, et al. Long-term air pollution exposure and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health*. 2025;9(7):101266.
168. Dutheil F, Comptour A, Morlon R, Mermillod M, Pereira B, Baker JS, et al. Autism spectrum disorder and air pollution: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2021;278:116856.
169. Kim HJ, Hwang J, Park JH. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Metabolic Syndrome and Its Components. *J Obes Metab Syndr*. 2025;34(2):91-104.
170. Xu W, Jia L, Lin Y, Zhang C, Sun X, Jiang L, et al. Association of air pollution and risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Biochem Mol Toxicol*. 2024;38(1):e23610.
171. Chen H, Oliver BG, Pant A, Olivera A, Poronnik P, Pollock CA, Saad S. Effects of air pollution on human health - Mechanistic evidence suggested by in vitro and in vivo modelling. *Environ Res*. 2022;212(Pt C):113378.
172. Sciaraffa R, Borghini A, Montuschi P, Gerosa GA, Ricciardi W, Moscato U. Impact of air pollution on respiratory diseases in urban areas: a systematic review: Daniele Ignazio La Milia. *Eur J Public Health*. 2017;27(suppl_3):ckx189-117.
173. Mues A, Manders A, Schaap M, Van Ulft LH, Van Meijgaard E, Builtjes P. Differences in particulate matter concentrations between urban and rural regions under current and changing climate conditions. *Atmos Environ*. 2013;80:232-47.
174. Kilpatrick DJ, Hung P, Crouch E, Self S, Cothran J, Porter DE, Eberth JM. Geographic Variations in Urban-Rural Particulate Matter (PM_{2.5}) Concentrations in the United States, 2010-2019. *Geohealth*. 2024;8(9):e2023GH000920.
175. Ren Z, Yuan J, Luo Y, Wang J, Li Y. Association of air pollution and fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2023;11(1):23.
176. Lien J, Hung HM. The contribution of transport and chemical processes on coastal ozone and emission control strategies to reduce ozone. *Heliyon*. 2021;7(10):e08210.
177. Bar-Zeev Y, Haile ZT, Chertok IA. Association Between Prenatal Smoking and Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):91-99.

178. Dasari S, Ganjani MS, Yellanurkonda P, Basha S, Meriga B. Role of glutathione S-transferases in detoxification of a polycyclic aromatic hydrocarbon, methylcholanthrene. *Chem Biol Interact.* 2018;294:81-90.
179. Human health effects of polycyclic aromatic hydrocarbons as ambient air pollutants - Report of the Working Group on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons of the Joint Task Force on the Health Aspects of Air Pollution. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021 Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289056533>
180. Bowatte G, Lodge CJ, Perret JL, Matheson MC, Dharmage SC. Interactions of GST Polymorphisms in Air Pollution Exposure and Respiratory Diseases and Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(12):85.
181. Dai X, Bowatte G, Lowe AJ, Matheson MC, Gurrin LC, Burgess JA, et al. Do Glutathione S-Transferase Genes Modify the Link between Indoor Air Pollution and Asthma, Allergies, and Lung Function? A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(3):20.
182. Kim JH, Hong YC. *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* Polymorphisms and Associations between Air Pollutants and Markers of Insulin Resistance in Elderly Koreans. *Environ Health Perspect.* 2012;120(10):1378–84.
183. Suh YJ, Ha EH, Park H, Kim YJ, Kim H, Hong YC. *GSTM1* polymorphism along with PM10 exposure contributes to the risk of preterm delivery. *Mutat Res.* 2008;656(1–2):62–7.
184. Arizawa M, Nakayama M, Kidoguchi K. Correlation of placental villous immaturity and dysmaturity with clinical control of maternal diabetes. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1991;43(6):595–602.
185. Soni S, Stevens A, Batra G, Heazell AEP. Characterising delayed villous maturation: A narrative literature review. *Placenta.* 2024;158:48–56.
186. Malathi G, Ashok M. The study on morphology of placenta in gestational diabetes mellitus. *IP Arch Cytol Histopathol Res.* 2019;4(3):253–8.
187. Arshad R, Kanpurwala MA, Karim N, Hassan JA. Effects of Diet and Metformin on placental morphology in Gestational Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1522–7.
188. Salge AKM, Rocha KMN, Xavier RM, Ramalho WS, Rocha ÉL, Guimarães JV, et al. Macroscopic placental changes associated with fetal and maternal events in diabetes mellitus. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(10):1203–1208.
189. Scifres CM, Parks WT, Feghali M, Caritis SN, Catov JM. Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2017;49:10–5.
190. Dasgupta S, Banerjee U, Mukhopadhyay P, Maity P, Saha S, Das B. Clinicopathological study and immunohistochemical analysis of expression of annexin A5 and apelin in human placentae of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102435.
191. Hu CT, Shao YD, Liu YZ, Xiao X, Cheng ZB, Qu SL, et al. Oxidative stress in vascular calcification. *Clinica Chimica Acta.* 2021;519:101–110.
192. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta.* 2018;69:153–61.

193. Heazell AE, Moll SJ, Jones CJ, Baker PN, Crocker IP. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species. *Placenta*. 2007 Apr;28 Suppl A:S33-40.
194. Liu Y, Wang L, Wang F, Li C. Effect of Fine Particulate Matter (PM2.5) on Rat Placenta Pathology and Perinatal Outcomes. *Med Sci Monit*. 2016;22:3274–80.
195. Erlandsson L, Hirschmugl B, Hansson E, Mercnik MH, Wadsack C, Hansson SR. Urban air pollution disrupts placental microarchitecture and shifts hofbauer cells towards a pro-inflammatory state. *J Environ Sci (China)*. 2026;160:124-134.
196. Menter T, Bruder E, Hösli I, Lapaire O, Raio L, Schneider H, et al. Pathologic findings of the placenta and clinical implications – recommendations for placental examination. *Swiss Med Wkly*. 2024;154:3929.
197. WHO Regional Office for Europe. Personal-level actions to reduce air pollution exposure in the WHO European Region. Copenhagen; 2024. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-9115-48887-72806>
198. Frazenburg C, Sepadi MM, Chitakira M. Investigating the Disproportionate Impacts of Air Pollution on Vulnerable Populations in South Africa: A Systematic Review. *Atmosphere*. 2025;16(1):49.
199. Olander EK, Smith DM, Darwin Z. Health behaviour and pregnancy: a time for change. *J Reprod Infant Psychol*. 2018;36(1):1–3
200. Susa A, Zekovic M, Davidovic D, Paunovic K, Kujundzic V, Mihajlovic S, Bogdanovic L. From Perception to Action: Air Pollution Awareness and Behavioral Adjustments in Pregnant Women in Serbia. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(12):1475.

Списак скраћеница

ГДМ	гестацијски дијабетес мелитус
ИТМ	индекс телесне масе (енгл. <i>body mass index</i> - <i>BMI</i>)
СЗО	Светска здравствена организација
T2ДМ	дијабетес мелитус тип 2
AMPK	енгл. <i>AMP-activated protein kinase</i>
ARE	енгл. <i>antioxidant response elements</i>
d	Коенов d тест
GLUT4	глукозни транспортер-4
GST	глутатион трансферазе (енгл. <i>glutathione S-transferase</i>)
GSTM	глутатион трансферазе класе му
GSTT	глутатион трансферате класе тета
GSH	глутатион
IL-1 β	интерлеукин-1 β
IL-6	интерлеукин-6
I/O	однос унутрашње и спољашње концентрације загађујућих материја (енгл. <i>indoor/outdoor ratio</i>)
IQR	интерквартални распон
JNK	енгл. <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
Keap1	енгл. <i>Kelch-like ECH-associated protein 1</i>
LOWESS	енгл. <i>locally weighted scatterplot smoothing</i>
mTOR	енгл. <i>mechanistic target of rapamycin</i>
NO _x	оксиди азота
NO ₂	азот диоксид
Nrf2	енгл. <i>nuclear redox sensitive erythroid 2-like transcription factor</i>
O ₃	озон
OR	однос шанси
PAH	полициклични ароматични угљоводоници (енгл. <i>polycyclic aromatic hydrocarbons</i>)
PCR	ланчана реакција полимеразе (енгл. <i>polymerase chain reaction</i>)
PM	суспендоване честице (енгл. <i>particulate matter</i>)
PM _{2.5}	суспендоване честице аеродинамског дијаметра мањег од 2,5 μm
PM ₁₀	суспендоване честице аеродинамског дијаметра мањег од 10 μm
SNP	полиморфизми једног нуклеотида (енгл. <i>single nucleotide polymorphism</i>)
SO ₂	сумпор диоксид
TNF- α	фактора некрозе тумора- α
95% CI	95% интервал поверења

Публиковани радови из ове докторске дисертације

Susa A, Davidovic D, Nikolic N, Sljivancanin Jakovljevic T, Kujundzic V, Mihajlovic S, Bogdanovic L. The Role of Air Pollution Exposure and GSTM1-/GSTT1-Null Genotypes in Gestational Diabetes Mellitus Development: A Case-Control Study on Gene-Environment Interactions. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(6):652. doi: 10.3390/antiox14060652. (M21a, IF 6.6)

Jovanovic A, Davidovic D, Bogdanovic Lj. Glutathione S-Transferase Polymorphisms and Air Pollution as Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus. *Medicinski podmladak*. 2027;78(3). doi 10.5937/mp78-54373 (in press)

Биографија

Др Ана Шуша (рођ. Јовановић), рођена је 23. новембра 1992. године у Београду, где је завршила основну и средњу школу. Интегрисане академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Београду уписала је 2011. године, а завршила 2017. године са просечном оценом 9,03. Током студија активно се бавила научно-истраживачким радом, што је резултирало израдом четири рада као аутор или коаутор, а који су саопштени на студентским конгресима. Такође, 2016. године, обавила је једномесечну праксу у Суцоу, Кина, на одељењу гинекологије и акушерства, у склопу програма студентске размене Комитета за међународну сарадњу студената медицине (*IFMSA*).

Непосредно након стицања звања доктор медицине, у септембру 2017. године др Ана Шуша је уписала докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Београду, модул Биологија тумора и оксидативна обољења. Тему докторске дисертације пријавила је 2023. године, под менторством проф. др Љиљане Богдановић и проф. др Драгане Давидовић.

Од септембра 2018. године, др Шуша је запослена на Институту за хигијену и медицинску екологију у звању сарадника у настави, док је у звање асистента изабрана у фебруару 2021. године. У току целокупног периода, др Шуша је активно учествовала у одржавању практичне наставе основних и интегрисаних академских студија, као и мастер струковних студија на Катедри за хигијену са медицинском екологијом.

Др Ана Шуша је 2019. године уписала специјализацију из хигијене на Медицинском факултету Универзитета у Београду, а специјалистички испит положила 2022. године са одличном оценом.

Као аутор или коаутор, др Шуша је учествовала у изради бројних публикација, од којих је 10 објављено *in extenso* у часописима са *JCR (Journal Citation Reports)* листе. Поред ауторског учешћа на домаћим и међународним скуповима, као члан Организационог одбора допринела је и организацији 14. Европског конгреса исхране, одржаног 2023. године у Београду и 15. Интернационалног конгреса исхране, одржаног 2024. године у Београду.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Ана Шуша

Број индекса: 5045/17

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

**„ИСПИТИВАЊЕ УДРУЖЕНОГ УТИЦАЈА ПОЛИМОРФИЗАМА ГЕНА ЗА ГЛУТАТИОН
ТРАНСФЕРАЗЕ М1 И Т1 И ИЗЛОЖЕНОСТИ ЗАГАЂЕНОМ ВАЗДУХУ НА РИЗИК ЗА
НАСТАНАК ГЕСТАЦИЈСКОГ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА“**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 25. јуна 2026. године

Др Ана Шуша

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: **Ана Шуша**

Број индекса: **5045/17**

Студијски програм: **Биологија тумора и оксидативна обољења**

Наслов рада: **„ИСПИТИВАЊЕ УДРУЖЕНОГ УТИЦАЈА ПОЛИМОРФИЗАМА ГЕНА ЗА ГЛУТАТИОН ТРАНСФЕРАЗЕ М1 И Т1 И ИЗЛОЖЕНОСТИ ЗАГАЂЕНОМ ВАЗДУХУ НА РИЗИК ЗА НАСТАНАК ГЕСТАЦИЈСКОГ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА“**

Ментор1: **проф. др Љиљана Богдановић**

Ментор2: **проф. др Драгана Давидовић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 25. јуна 2026. године

Др Ана Шуша

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„ИСПИТИВАЊЕ УДРУЖЕНОГ УТИЦАЈА ПОЛИМОРФИЗАМА ГЕНА ЗА ГЛУТАТИОН ТРАНСФЕРАЗЕ M1 И T1 И ИЗЛОЖЕНОСТИ ЗАГАЂЕНОМ ВАЗДУХУ НА РИЗИК ЗА НАСТАНАК ГЕСТАЦИЈСКОГ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 25. јуна 2026. године

Др Ана Шуша