

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-Научног већа** Медицинског факултета Универзитета у Београду, одржаној дана 08.06.2026. године, број 7/XVII-2/3-АШ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

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

кандидата асист. др Ане Шуше, запослене на Институту за хигијену и медицинску екологију Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Љиљана Богдановић	Професор	Патологија	МФУБ
др Драгана Давидовић	Професор	Хигијена	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Дејан Опрић	Професор	Патологија	МФУБ
др Катарина Пауновић	Професор	Хигијена	МФУБ
др Марија Матић	Професор	Биохемија	МФУБ
др Јелена Мицић	Професор	Гинекологија	МФУБ
др Сања Меденица	Доцент	Ендокринологија	МФ Подгорица, Црна Гора

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Ане Шуше написана је на укупно 81 страници и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 32 табеле и 27 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, податке о комисији, списак скраћеница, списак публикованих радова из тезе и биографију кандидата.

У **уводу** је дата дефиниција гестацијског дијабетес мелитуса (ГДМ) уз податке о учесталости, као и значају оболевања у контексту потенцијалних последица по здравље мајке и плода. Детаљно су описани процеси гликорегулације током трудноће, као и патофизиолошка основа развоја ГДМ. Посебан осврт дат је на хистопатолошке промене у ткиву постељица жена оболелих од ГДМ. Разматрани су установљени фактори ризика од значајна за настанак оболења, као и новопрепознати, недовољно утврђени фактора који су предмет савремених истраживања.

Дат је приказ глутатион трансфераза, њихових улога и значаја варијација гена који кодирају ове ензиме, са посебним нагласком на делеционе полиморфизме гена за глутатион трансферазе m1 (GSTM1) и t1 (GSTT1).

Разматрано је загађење ваздуха, извори загађења и главне загађујуће материје, у контексту патогенезе различитих поремећаја, а посебно настанка ГДМ. Указано је на значај истраживања удруженог утицаја различитих срединских и генетских фактора.

Циљеви рада су прецизно дефинисани, а односили су се на процену појединачаног и удруженог утицаја делеционих полиморфизмама гена за GSTM1 и GSTT1 и изложености поједним загађујућим материјама из ваздуха на појаву ГДМ. Такође, као циљ, наведено је и утврђивања односа ових фактора са појавом хистопатолошких промена у постељици жена оболелих од ГДМ.

У поглављу **материјал и методе** описан је дизајн студије, која је спроведена као студија случајева и контрола. Јасно су дефинисани критеријуми за укључивање и искључивање испитаница из студије.

Набројани су сви параметри који су прикупљани, а који су обухватили клиничке, тј. акушерске податке, резиденцијалне податке и податке о пушењу дувана.

Описане су лабораторијске методе одређивања присуства делеционих полиморфизама гена за глутатион трансферазе m1 и t1, од прикупљања узорака крви и изолације ДНК из узорака, до ланчане реакције полимеразе (*PCR*) и визуелизације амплификованих фрагмената.

Поступак процене индивидуалне експозиције појединим загађујућим материјама из ваздуха је до детаља описан. Наведен је извор јавно доступних информација о квалитету ваздуха, врсте загађујућих материја које су анализиране, обрада података пре процене експозиције и метод интерполације на индивидуалном нивоу, а према периодима од интереса.

Методологија другог дела истраживања, који је обухватио процену хистопатолошких промена у постелицама жена оболелих од ГДМ, јасно је приказан, а обухватио је опис прикупљања узорака, обраду и бојење ткива и класификацију хистопатолошких промена.

Статистичка обрада података извршена је применом одговарајућих метода, уз јасно дефинисане критеријуме статистичке значајности, док су у завршном делу наведени етички аспекти истраживања.

У поглављу **резултати** детаљно су описани сви добијени резултати, док је великим бројем табела и графикана омогућено њихово прегледно и јасно приказивање.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз упоредни приказ и поређење података из других истраживања са резултатима добијеним у овој студији. Истовремено, дата су и критичка разматрања резултата овог истраживања.

Закључци концизно приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

Коришћена **литература** садржи списак од 200 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Испитивање удруженог утицаја полиморфизама гена за глутатион трансферазе m1 и t1 и изложености загађеном ваздуху на ризик од настанка гестацијског дијабетес мелитуса”, кандидата др Ане Шуше, утврђено је да подударане текста (Similarity index) износи 9%. Овај степен подударности је последица претходно публикованих резултата докторандових истраживања који су проистекли из њене дисертације, навођења назива институција и организација (афилијација), личних имена, преклапања стандардних фраза и описа методологије, који се обично користе у научној литератури, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду.

В) Кратак опис постигнутих резултата

Докторска дисертација се бавила испитивањем утицаја генских и срединских фактора на појаву ГДМ. Овим делом истраживања, дизајнираним као студија случајева и контрола, обухваћено је укупно 277 испитаница подељених у две групе. У групи оболелих од ГДМ 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. Испитиване групе се нису значајно разликовале према узрасту, прирасту у телесној тежини у току трудноће и паритету, док је индекс телесне масе (ИТМ) пре трудноће био нешто већи у групи оболелих од ГДМ ($\chi^2 = 11,258$; $p = 0,001$). Такође, групе се нису значајно разликовале ни када је у питању учесталост пушења дувана и конзумирања алкохола.

Када су у питању генски фактори који потенцијално могу утицати на појаву ГДМ, анализирано је присуство делеционих полиморфизама гена за GSTM1 и GSTT1. Делециони полиморфизам гена за GSTM1 у целокупној испитиваној популацији био је присутан код 134 испитанице (48,4%), док је делециони полиморфизам гена за GSTT1 у целокупној испитиваној популацији био присутан код 55 испитаница (19,9%). Анализа

корелације, као и регресиона анализа која је укључила кориговање за узраст и ИТМ пре трудноће, показала је одсуство повезаности између оболевања од ГДМ и испитиваних делеционных полиморфизама.

Средински фактори анализирани у овој дисертацији обухватили су изложеност појединим загађујућим материјама из ваздуха и то конкретно суспендованим честицама аеродинамског дијаметра мањег од $2,5\ \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) и мањег од $10\ \mu\text{m}$ (PM_{10}), приземном озону (O_3) и азот-диоксиду (NO_2), а према 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). Регресиона анализа повезаности оболевања од ГДМ и изложености овим загађујућима материјама показала је неколико значајних повезаности. 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 PM_{10} за сваки $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 O_3 за сваки $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 O_3 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 утицај NO_2 на појаву ГДМ, где је показан инверзни ефекат у току првог триместра код жена непушача, а

који указује на 6% мању шансу за развој ГДМ за сваки пораст концентрације NO₂ од једног µg/m³.

Осим процене појединачних утицаја делеционих полиморфизама гена за GSTM1 и GSTT1 и изложености поједним загађујућим материјама из ваздуха, приказани су и резултати испитивала њиховог удруженог утицаја. Од свих испитиваних периода, статистички значајна интеракција испитиваних фактора уочена је једино у првом триместру. Ова интеракција указује на значајно повећање ризика од појаве ГДМ код жена непушача изложених већим концентрацијама PM_{2.5}, уколико су носиоци делеционог полиморфизма гена за GSTM1 (OR = 1,428, 95% CI: 1,082–1,885, p = 0,012).

Поред испитивања утицаја делеционих полиморфизама гена за GSTM1 и GSTT1 и изложености загађеном ваздуху на појаву ГДМ, ово истраживање је обухватило и процену утицаја ових фактора на појаву хистопатолошких промена у постелицама жена оболелих од ГДМ. Овај део истраживања обухватио је 119 испитаница оболелих од ГДМ из иницијалног истраживања. Анализа утицаја присуства делеционих полиморфизама гена за GSTM1 и GSTT1 на појаву хистопатолошких промена у постелицама жена оболелих од ГДМ показала је повезаност GSTM1-нултог генотипа са појавом калцификације (OR = 4,465; 95%CI: 2,006-9,938; p = <0,001), хорангиозе (OR = 3,202; 95%CI: 1,464-7,004; p = 0,004) и синцицијалних чворова (OR = 2,353; 95%CI: 1,045-5,297; p = 0,039). Такође, уочена је и повезаност GSTT1-нултог генотипа са појавом синцицијалних чворова (OR = 2,652, 95% CI: 1,031–6,823, p = 0,043). Истовремено, анализа утицаја изложености појединим загађујућим материјама из ваздуха на појаву хистопатолошких промена показала је повезаност PM_{2.5} и појаве синцицијалних чворова (OR = 1,414; 95%CI: 1,065-1,878; p = 0,017), као и вилусне незрелости (OR = 1,355; 95%CI: 1,030-1,782; p = 0,030).

Испитивање удруженог утицаја наведених фактора на појаву хистопатолошких промена у постелици жена оболелих од ГДМ показало је неколико значајних интеракција. Жене носиоци GSTM1-нултог генотипа имају већи ризик да развију едем вилуса са повећањем изложености PM_{2.5} (OR = 2,674, 95% CI: 1,437–4,976, p = 0,002) и PM₁₀ (OR = 1,664, 95% CI: 1,029–2,689, p = 0,038). Такође, уочен је и повећан ризик од појаве калцификација у постелицама жена носиоца GSTM1-нултог генотипа са повећањем изложености PM_{2.5} (OR = 2,206, 95% CI: 1,144-4,252, p = 0,018).

Г) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Докторска дисертација др Ане Шуше бави се релативно неиспитаном тематиком интеракције гена и средине у популацији жена оболелих од ГДМ. Учесталости делеционих полиморфизама гена за GSTM1 и GSTT1 уочене у овој дисертацији (48,4% и 19,9%, респективно) у сагласности су са учесталостима приказаним у другим истраживањима [Hemlata и сар. 2022], а које износе 47-57% за делециони полиморфизам гена за GSTM1 и 13-26% за делециони полиморфизам гена за GSTT1. У процени појединачног утицаја полиморфизама испитиваних гена, резултати ове дисертације су у сагласности са резултатима других истраживања [Orhan и сар. 2024], односно, указују на то да не постоји значајан утицај присуства ових генских варијација на појаву ГДМ.

Приказани резултати указали су на повезаности изложености загађујућим материјама из ваздуха и настанка ГДМ, при чему шанса зависи од врсте загађујуће материје и периода изложености. Повећање изложености загађујућим материјама PM_{2.5}, PM₁₀ и O₃ било је повезано са повећањем шанси за развој ГДМ, како код жена које су непушачи, тако и код жена које су пушачи/некадашњи пушачи. Насупрот томе, изложеност NO₂ показала је инверзну повезаност током првог триместра код жена непушача. Претходно спроведено истраживање [Rep и сар. 2023] 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 PM_{2.5} током периода пре зачећа (OR = 1,09; 95% CI: 1,05–1,14), првог триместра (OR = 1,05; 95% CI: 1,01–1,08) и другог триместра (OR = 1,07; 95% CI: 1,03–1,10). Анализа утицаја PM₁₀ на појаву ГДМ показала је мање конзистентне резултате, указујући на повећану шансу само у периоду пре зачећа (OR = 1,09; 95% CI: 1,00–1,19). Поред суспендованих честица, исти аутори су приказали и резултате студија које су процењивале утицај O₃ и NO₂. Међутим, за разлику од резултата добијених у овој дисертацији, нису уочене значајне повезаности између изложености овим загађујућим материјама и појаве ГДМ.

Резултати ове дисертације 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 µg/m³, 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 [Bar-Zeev и сар. 2020]. 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 управо интеракција изложености PM_{2.5} и GSTM1-нултог генотипа показала значајну повезаност са ризиком од настанка ГДМ. Објашњење за овакав резултат вероватно лежи у улози GSTM, која се најчешће везује за биотрансформацију полицикличних ароматичних угљоводника (ПАН), а који уједно представљају неке од најзаступљенијих органских загађујућих материја у ваздуху [Dasari и сар. 2018]. Чак 70-90% ПАН у ваздуху се налази везано за суспендоване честице, доминантно мањег дијаметра [WHO Regional Office for Europe, 2021]. Овакав резултат указује на то да је интеракција делеционих полиморфизама гена за GSTM1 и суспендованих честица, одређена пре свега њиховим хемијским саставом. 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, а са којом би се резултати овог истраживања могли поредити.

Поред испитивања утицаја делеционих полиморфизама гена за GSTM1 и GSTT1 и изложености загађујућим материјама из ваздуха на ризик за настанак ГДМ, ова дисертација је обухватила и анализу њиховог утицаја на хистопатолошку слику у постелицама жена оболелих од ГДМ. Приказани резултати, који указују на повезаност GSTM1-нултог и GSTT1-нултог генотипа са појединим променама (калцификација, хорангиоза и синцицијални чворови), патофизиолошки се могу објаснити добро познатом улогом GST ензима у биотрансформацији штетних једињења [Hayes и сар. 2005], односно оксидативним стресом који може настати као последица недостатка ових ензима [Hu и сар. 2021, Schoots и сар. 2018, Heazell и сар. 2007].

Осим повезаности појединих хистопатолошких промена у постелицама жена са ГДМ са делеционим полиморфизмима испитиваних гена, резултати ове дисертације указују и на повезаност промена у постелицама и изложености загађујућим материјама из ваздуха. 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, 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 [Liu и сар. 2016].

Такође, утврђен је и значајан удружени утицај испитиваних фактора на појаву хистопатолошких промена у постелицама. Код испитаница са GSTM1-нултим 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 постелици. Такође, код жена са GSTM1-нултим генотипом, за сваки пораст изложености PM_{10} од једног $\mu g/m^3$ шанса за развој едема вилуса расте 1,7 пута. Овакви резултати се могу објаснити недостатком или смањењем синтезе GST (условљене делеционим полиморфизмима гена за GSTM1), чиме је ослабљена одбрана од штетног дејства материја у саставу $PM_{2.5}$ и PM_{10} , те излагање њиховом повишеним концентрацијама додатно повећава ризик од настанка редокс дисбаланса и инфламаторног одговора. Последично, едем вилуса може настати као резултат поремећаја интегритета васкуларизације [Menter и сар. 2024], док калцификације представљају знаке хроничне инфламације [Dasgupta и сар. 2022]. С обзиром на недостатак студија сличног дизајна у доступној литератури, резултате овог истраживања није могуће директно поредити.

Д) Објављени радови који чине део 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)

Ђ) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Ане Шуше је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 24.10.2023. под бројем: 17/X-5 и Етичким одбором КБЦ „Др Драгиша Мишовић - Дедиње“ дана 20.06.2023. под бројем: 12890/2-2023.

Е) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Испитивање удруженог утицаја полиморфизама гена за глутатион трансферазе m1 и t1 и изложености загађеном ваздуху на ризик од настанка гестацијског дијабетес мелитуса“ др Ане Шуше представља оригиналан научни допринос у разумевању утицаја генских и срединских фактора у појави гестацијског дијабетес мелитуса. Истовремено испитивање утицаја делеционих полиморфизама гена задужених за одржавање редокс баланса са једне и срединских фактора који доводе до нарушавања овог баланса са друге стране представља релативно нов и комплетнији приступ у процени индивидуалне склоности ка настанку и прогресији болести. Посебно треба нагласити да ово истраживање, који испитује утицај делеционих полиморфизама гена за GSTM1 и GSTT1 и изложености загађеном ваздуху, представља прву студију која се бави њиховим удруженим ефектом у појави гестацијског дијабетес мелитуса. Такође, представља и прву студију у нашој популацији која се бави проценом индивидуалне изложености у циљу испитивања утицаја загађеног ваздуха на појаву болести.

У приказаним резултатима ове дисертације упадљиво се истиче штетни утицај изложености загађеном ваздуху, на првом месту суспендованим честицама, на појаву гестацијског дијабетес мелитуса, док делециони полиморфизам гена за GSTM1 додатно увећава постојећи ризик. У складу са тим, а имајући у виду да генску основу појединца за сада није могуће мењати, ова дисертација пружа основ за даља истраживања и активности усмерене ка смањењу изложености загађеном ваздуху, са крајњим циљем превенције оболевања.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су прецизно дефинисани, научни приступ је оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Ане Шуше и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 01.07.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Дејан Опрић

Проф. др Катарина Пауновић

Проф. др Марија Матић

Проф. др Јелена Мицић

Доц. др Сања Меденица

Ментор1:

Проф. др Љиљана Богдановић

Ментор2:

Проф. др Драгана Давидовић
