

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 24. 12. 2025	
Срг. јед.	Прилог Предмет
es 13040	

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 18.11.2025. године (број одлуке: IV-03-684/18) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Повезаност одређених полиморфизама гена HIF-1 α са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији”, и испуњености услова кандидата **Немање Ђорђевића**, специјалисте инфективних болести и предложеног ментора **Биљане Поповске Јовичић**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

**О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације:
“Повезаност одређених полиморфизама гена HIF-1 α са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији”
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицинске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације:
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања
Хипоксија индуцибилни фактор (HIF) један је од основних регулатора ћелијског адаптивног одговора на хипоксију. HIF је хетеродимер кога чине три алфа субјединице, чија експресија зависи од постојања хипоксије у ћелији и једна бета субјединица која је конститутивно експримирана. HIF-1 α је транскрипциони фактор који игра значајну улогу у аспектима метаболизма, функције ћелије и регулацији апоптозе.

Улога *HIF-1 α* описана је у различитим вирусним инфекцијама. Показано је да *HIF-1 α* има значајну улогу у патогенези HIV инфекције тако што промовише репликацију вируса и ослобађање везикула са инфламаторним медијаторима, који учествују у имунском одговору посредованом лимфоцитима и макрофазима. Са друге стране, има доказа да вирусни протеин Р (Vpr) може индуковати експресију HIV-1 гена изазивањем оксидативног стреса путем активације *HIF-1 α* и пореметити регулацију вишеструких ћелијских путева домаћина.

Улога *HIF-1 α* молекула описана је и у различитим метаболичким обољењима. У току развоја гојазности експресија масног ткива доводи до ткивне хипоксије и активације *HIF-1 α* . Студије су до сада показале да *HIF-1 α* има значајну улогу у развоју хроничне инфламације, односно метафламације и инсулинске резистенције у току развоја метаболичког синдрома и гојазности.

Савремена антиретровирусна терапија (АРТ) је значајно продужила животни век људи који живе са HIV инфекцијом. Ипак, ови пацијенти у знатно ранијем животном добу обољевају од коморбидитета као што су кардиоваскуларне, болести бубрега, дијабетес итд. Студије су показале да сама HIV инфекција доводи до хроничне инфламације, имунске активације и ендотелне дисфункције и тиме повећава ризик од метаболичких поремећаја независно од АРТ. Друге студије су показале да су ова два фактора подједнако заступљена у развоју метаболичког поремећаја, што доприноси развоју не-AIDS коморбититета.

Будући да у релевантним секундарним базама података нисмо пронашли студију која проучава повезаност полиморфизама гена *HIF-1 α* са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији мишљења смо да би спровођење истраживања овакве тематике значајно допринело оптимизацији терапије, дужем животном веку и бољем квалитету живота пацијента са HIV/AIDS-ом.

1.3.2. Полазне хипотезе

Главна хипотеза овог истраживања је да постоји повезаност два полиморфизма *HIF1- α* гена, rs11549465 и rs2057482 са развојем метаболичког синдрома и клиничко-лабораторијским карактеристикама болести код пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.

Специфичне хипотезе

1. Присуство испитиваних полиморфизама *HIF1- α* гена повезано је са липидним статусом у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
2. Присуство испитиваних полиморфизама *HIF1- α* гена повезано је гликорегулацијом у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
3. Присуство испитиваних полиморфизама *HIF1- α* гена повезано је са лабораторијским маркерима инфламације у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
4. Присуство испитиваних полиморфизама *HIF1- α* гена повезано је са лабораторијским параметрима (липидним статусом, гликорегулацијом и маркерима инфламације) у групи пацијената са регистрованим метаболичким синдромом на антиретровирусној терапији.
5. Присуство испитиваних полиморфизама *HIF1- α* гена повезано је са вредностима артеријског крвног притиска у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.

6. Присуство испитиваних полиморфизама *HIF1-α* гена повезано је са степеном узрапредовалости имунодефицијенције која је дефинисана иницијалним бројем CD4+ лимфоцита и стадијумом болести у моменту откривања HIV инфекције у укупном узорку испитаника.
7. Пацијенти који су дужи временски период на антиретровирусној терапији имају већу учесталост метаболичког синдрома.
8. Пацијенти који су откривени у узрапредовалој фази имунодефицијенције имали су чешће детектован метаболички синдром.

1.3.3. План рада

Истраживање је осмишљено као ретроспективно-проспективна, опсервациона клиничка студија типа случај-контрола и обавиће се у Клиници за инфективне болести, Универзитетског клиничког центра (УКЦ) у Крагујевцу и Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу у сарадњи са Клиником за инфективне и тропске болести Универзитетског клиничког центра Србије. Молекуларно-генетске анализе биће урађене у лабораторији Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Узорак испитаника биће сачињен од пацијената који живе са HIV-ом а који се лече у Клиници за инфективне болести УКЦ Крагујевац и Клиници за инфективне и тропске болести УКЦ Србије. У истраживање ће бити укључено 123 пацијента оба пола, без обзира на тренутну тежину болести и врсту антиретровирусне терапије (АРТ), који се лече амбулантно и хоспитално.

Истраживање ће се обавити у временском периоду од две године.

1.3.4. Методе истраживања

Основни критеријум да би пацијент био укључен у истраживање је да редовно користи антиретровирусну терапију најмање 18 месеци. Остали критеријуми за укључивање: HIV инфекција потврђена путем RT-PCR (енгл. Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction); у моменту постављања дијагнозе HIV инфекције и започињања АРТ, пацијент нема критеријуме за постојање метаболичког синдрома; старост 18 или више година; сагласност пацијента за учествовање у истраживању писаним путем.

Испитаници ће бити укључени у студију на дан амбулантног прегледа или пријема на хоспитално лечење, након детаљног упознавања са истраживањем и након прибављања сагласности. Том приликом прикупиће се демографски подаци, подаци из историје болести и обавиће се узорковање крви.

- I. На основу критеријума "Националног програма едукације о холестеролу" (енгл. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP ATP3) за метаболички синдром пацијенти ће бити подељени у следеће групе:
 1. Експерименталну групу испитаника чиниће пацијенти који буди имали три или више од пет NCEP ATP 3 критеријума за метаболички синдром.
 2. У контролну групу биће укључени пацијенти који не испуњавају наведене критеријуме.
- II. Основни демографски подаци који подразумевају године живота и пол испитаника биће прикупљени из историје болести.

- III. На основу броја CD4+ лимфоцита у моменту откривања болести, додатно ће бити издвојени они испитаници који имају број мањи од 350/ μ l и биће означени као касни презентери (енгл. *late presenters*) као и они који имају број хелија мањи од 200/ μ l који ће бити означени као они са узнапредовалом HIV болешћу (енгл. *Acquired immunodeficiency syndrome* - AIDS).
- IV. Пацијентима ће бити израчунат BMI (енгл. *body mass index*) према телесној тежини и телесној висини уз мерење обима струка. Свим пацијентима ће се при амбулантним контролама вршити мерење вредности крвног притиска. Обим струка и вредности крвног притиска користиће се као NCEP ATP3 критеријуми за метаболички синдром.
- V. Пацијентима ће бити узети узорци пуне крви у циљу анализе основних лабораторијских параметара у јутарњим сатима а након периода гладовања од 12 сати.

Молекуларно-генетске анализе ће бити урађене на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Геномска DNK ће бити изолована из 200 μ l пацијентове периферне крви помоћу GeneJet комплекта за пречишћавање геномске DNK (Thermo Scientific), према упутствима произвођача. Генотипови полиморфизама гена *HIF-1 α* rs11549465 и rs 2057482 за сваког пацијента ће бити одређени PCR методом у реалном времену, коришћењем TaqMan проба (TaqMan®SNP Genotyping Assays), C__25473074_10 and C__8549084_20. Све реакције ће бити спроведене у real-time PCR машини ABI7500 Real-time систем (Applied Biosystems, Foster, CA, USA).

Снага студије и величина узорка

Израчунавање потребне величине узорка извршено је применом софтверског пакета G* Power 3.1. Циљана статистичка снага истраживања одређена је на 80% ($\beta \leq 0,2$), а ниво поузданости на 95% ($p < 0,05$). Очекује се умерена величина ефекта представљена вредношћу 0.5. Под наведеним условима потребна величина завршног узорка процењена је на најмање 120 испитаника.

Статистичка обрада података

Статистичке анализе ће бити обављене у SPSS програму 26.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Процена нормалности расподеле биће извршена применом *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk* тестова. У зависности од природе варијабле и нормалности расподеле података користиће се одговарајући параметарски (*Independent-Samples T test*, *Paired-Samples T test*, *One-way/Two-way ANOVA*) или непараметарски (*Mann-Whitney U Test*, *Wilcoxon signed-rank test*, *Kruskal-Wallis test*) тестови. За поређење категоријских варијабли биће коришћени Хи-квадрат или Фишеров тест тачне вероватноће. За испитивање повезаности међу варијаблама биће коришћени Пирсонов или Спирманов тест корелације. Статистички значајном разликом сматраће се вредности где је $p < 0.05$.

1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је да се утврди да ли постоји повезаност два полиморфизма *HIF1- α* гена, rs11549465 и rs2057482, са развојем метаболичког синдрома и клиничко-лабораторијским карактеристикама болести код пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.

Специфични циљеви

1. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама *HIF1-α* гена са липидним статусом у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
2. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама *HIF1-α* гена са гликорегулацијом у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
3. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама *HIF1-α* гена са лабораторијским маркерима инфламације у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
4. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама *HIF1-α* гена са лабораторијским параметрима (липидним статусом, гликорегулацијом и маркерима инфламације) у групи пацијената са регистрованим метаболичким синдромом на антиретровирусној терапији.
5. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама *HIF1-α* гена са вредностима артеријског крвног притиска у укупном узорку пацијената инфицираних HIV-ом на антиретровирусној терапији.
6. Утврдити да ли постоји повезаност испитиваних полиморфизама *HIF1-α* гена са степеном унапредовалости имунодефицијенције која је дефинисана иницијалним бројем CD4+ лимфоцита и стадијумом болести у моменту откривања HIV инфекције у укупном узорку испитаника.
7. Анализирати утицај дужине примене антиретровирусне терапије на учесталост појаве метаболичког синдрома.
8. Анализирати утицај унапредовалости имунодефицијенције на учесталост појаве метаболичког синдрома.

1.3.6. Резултати који се очекују

Утврдићемо да ли генотип *HIF-1α* може имати протективну улогу у развоју метаболичких поремећаја код оболелих од HIV инфекције на антиретровирусној терапији. Такође, очекујемо да ће резултати указати на евентуалну удруженост полиморфизама за *HIF-1α* са различитим клиничким и лабораторијским параметрима HIV инфекције. Последњих година је примећено да се као последица хроничне инфламације и имунске активације код оболелих убрзано развија метаболички синдром који је удружен са кардиоваскуларним, ендокринолошким и обољењима јетре. Као последица хроничне инфламације оболели убрзано старе, што се огледа у учесталом детектовању non-AIDS коморбидитета, као основног разлога смрти данас у ери савремене антиретровирусне терапије. Испитивањем генских полиморфизама *HIF-1α*, утврдићемо да ли овај параметар може имати улогу предиктивног маркера у лечењу оболелих од HIV инфекције.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Докторска дисертација ће обухватити Увод, где ће бити објашњена улога *HIF-1α* као транскрипционог фактора и његова улога метаболизму и регулацији апоптозе. Такође ће бити описана учесталост, патогенетски механизми и значај развоја метаболичког синдрома код особа које живе са HIV-ом, на антиретровирусној терапији. Након Увода, биће представљени Циљеви и хипотезе планираног истраживања.

У поглављу Материјал и методе детаљно ће бити описана методологија истраживања: врста студије, популација која се истражује, укључујући и искључујући критеријуми, зависне и независне варијабле, као и опис примењиваних статистичких метода за обраду добијених података. У поглављу Резултати биће представљени резултати планираног истраживања у форми текста, табела, графикона и слика. Потом, у поглављу Дискусија, најважнији резултати планираног истраживања биће обрађени и поређени са резултатима већ публикованих истраживања. У наставку, биће представљени Закључци и Литература планираног истраживања.

1. Reyes A, Corrales N, Gálvez NMS, Bueno SM, Kalergis AM, González PA. Contribution of hypoxia inducible factor-1 during viral infections. *Virulence*.11(1), 2020, 1482-1500. doi: 10.1080/21505594.2020.1836904.
2. Parra-Rodriguez L, Sahrman JM, Butler AM, Olsen MA, Powderly WG, O'Halloran JA. Antiretroviral Therapy and Cardiovascular Risk in People With HIV in the United States-An Updated Analysis. *Open Forum Infect Dis*.11(9), 2024, ofae485. doi: 10.1093/ofid/ofae485.
3. Gonzalez FJ, Xie C, Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*.15(1), 2018, 21-32. doi: 10.1038/s41574-018-0096-z.
4. Sousa Fialho MDL, Abd Jamil AH, Stannard GA, Heather LC. Hypoxia-inducible factor 1 signalling, metabolism and its therapeutic potential in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*.1865(4), 2019, 831-43. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.024.
5. Gladek I, Ferdin J, Horvat S, Calin GA, Kunej T. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer*.56(6), 2017, 439-52. doi: 10.1002/gcc.22449.
6. Zafar U, Ali Z, Khaliq S, Lone K. Association between hypoxia-inducible factor-1 alpha rs11549465 (1772 C>T) polymorphism and metabolic syndrome. *J Pak Med Assoc*.71(7), 2021, 1832-37. doi: 10.47391/JPMA.03-434.
7. Anand AR, Gladys R, Durgadevi P. HIV proteins and endothelial dysfunction: implication in cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 5, 2018, 185. doi: 10.3389/fcvm.2018.00185.
8. Bourgi K, Wanjalla C, Koethe JR. Inflammation and Metabolic Complications in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*.15(5), 2018, 371-81. doi: 10.1007/s11904-018-0411-2.
9. Ngono Ayissi K, Gorwood J, Le Pelletier L, Bourgeois C, Beaupère C, Auclair M et al. Inhibition of Adipose Tissue Beiging by HIV Integrase Inhibitors, Dolutegravir and Bictegravir, Is Associated with Adipocyte Hypertrophy, Hypoxia, Elevated Fibrosis, and Insulin Resistance in Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Cells*. 11(11), 2022, 1841. doi: 10.3390/cells11111841.
10. Lahiri CD, Xu Y, Wang K, Alvarez JA, Sheth AN, O'Halloran J et al. Weight and Body Mass Index Change After Switching to Integrase Inhibitors or Tenofovir Alafenamide Among Women Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*.37(6), 2021, 461-7. doi: 10.1089/aid.2020.0197.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Хронична имунолошка активација и инфламација су кључне карактеристике саме ХИВ инфекције, упркос високо активној антиретровирусној (АРТ) терапији. Током репликације ХИВ-а у инфицираним CD4-позитивним Т помоћничким лимфоцитима (енгл. *CD4+ T helper cells*, CD4+) настаје цитосолна вирусна двоструко спирална ДНК која покреће ослобађање митохондријалних реактивних врста кисеоника, што потом доводи до повећане активности хипоксија индуцибилног фактора 1 α (енгл. *Hypoxia-inducible factor 1 α* , HIF-1 α). Овај след догађаја повећава репликацију вируса, а истовремено покреће ослобађање ванћелијских везикула које активирају CD4+ Т лимфоците да луче интерферон γ (енгл. *Interferon-gamma*, IFN- γ) и стимулишу макрофаге да производе проинфламаторне цитокине, стварајући хроничну инфламацију ниског градуса, чак и уз АРТ терапију и немерљиво вирусно оптерећење (1). Последњих година сведоци смо напретка у дијагностици и лечењу особа које живе са ХИВ-ом. Увођење модерне АРТ довело је до ефикасног сузбијања вирусне репликације и обнављања имунолошке функције, што је последично продужило животни век људи који живе са ХИВ-ом (енгл. *People living with HIV*, PLWH). Међутим, због дужег излагања традиционалним факторима ризика и кумулативној токсичности лекова, као и саме ХИВ инфекције, ови пацијенти развијају метаболички синдром (МС) и коморбидитете који су са њим повезани у много ранијој животној доби него општа популација (2). Такође, уочено је да PLWH прерано старе, при чему се МС јавља као клинички и биохемијски маркер овог процеса. Ова појава се објашњава постојањем коморбидитета повезаних са старењем и биолошким маркерима превременог старења, као што су смањена дужина теломера и епигенетске промене (3). Учесталост МС међу PLWH је већа него у општој популацији, и расте са дужином трајања болести као и дужином примене АРТ. Нешто већа учесталост је примећена код мушког пола. Степен узнапредовалости имунодефицијенције у моменту откривања инфекције се такође показао као фактор ризика за МС, мада су резултати студија опречни. Већа преваленција МС примећена је и код појединих група АРТ, укључујући старију генерацију лекова међу којима је посебно значајан абакавир, али и модерне лекове из групе инхибитора интегразе (енгл. *Integrase Strand Transfer Inhibitor*, INSTI) (4). Са аспекта коморбидитета повезаних са МС, утврђена је већа учесталост хипертензије код PLWH (5). Такође, постоје докази о значајно већој појави гојазности у овој популацији. Студије показују да INSTI изазивају хипертрофију и фиброзу масног ткива, доводе до инсулинске резистенције и про-фибротичког фенотипа. Лекови из ове групе ометају стварање беж адипоцита, који иначе повећавају потрошњу енергије и штите од прекомерног нагомилавања липида (6). ХИВ инфекција и АРТ често доводе и до дислипидемије и повећаног кардиоваскуларног ризика код PLWH. Поједини АРТ режими, нарочито INSTI, ипак имају нешто повољнији утицај на липидни профил од старијих генерација АРТ, али нису без утицаја (7). Полиморфизам HIF1 α rs11549465 (C1772T) мења HIF-1 α протеин у његовом C-терминалном трансактивационом домену (енгл. *C-terminal transactivation domain*, C-TAD), што резултира модификацијама стабилности протеина, транскрипционе активности и регулаторне контроле. Докази указују да супституција пролина серином на позицији 582 код овог полиморфизма смањује осетљивост HIF-1 α на инхибицију изазвану хипергликемијом током хипоксије, чиме му се побољшава стабилност и функционалност, у условима када би он обично био супримиран (8). HIF-1 α , кодиран геном *HIF1 α* , има утицај на ћелијске одговоре на хипоксију и контролише кључне путеве у метаболизму глукозе, ангиогенезе и инфламације (9).

Полиморфизам *HIF1α* rs11549465 (C>T, Pro582Ser) је функционална варијанта, повезана са повећаном стабилношћу и активношћу HIF-1α. Ова SNP (енгл. *Single Nucleotide Polymorphism*) је повезана са модификованом подложношћу за MC у општој популацији (10).

1. Duette G, Pereyra Gerber P, Rubione J, Perez PS, Landay AL, Crowe SM et al. Induction of HIF-1α by HIV-1 Infection in CD4⁺ T Cells Promotes Viral Replication and Drives Extracellular Vesicle-Mediated Inflammation. *mBio*. 9(5), 2018, e00757-18. doi: 10.1128/mBio.00757-18.
2. Ngono Ayissi K, Gorwood J, Le Pelletier L, Bourgeois C, Beaupère C, Auclair M et al. Inhibition of Adipose Tissue Beiging by HIV Integrase Inhibitors, Dolutegravir and Bictegravir, Is Associated with Adipocyte Hypertrophy, Hypoxia, Elevated Fibrosis, and Insulin Resistance in Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Cells*.11(11), 2022, 1841. doi: 10.3390/cells11111841.
3. Dragović G, Andjić M, Toljić B, Jevtović D, Lukić R, de Luka S et al. Correlation between metabolic syndrome and relative telomere length shortening in HIV/AIDS patients on combined antiretroviral therapy. *Exp Gerontol*.147, 2021, 111269. doi: 10.1016/j.exger.2021.111269.
4. Ordóñez-Rodríguez T, Leyva-Alejandro LA, Reyes-Ruiz JM, Martínez-Mier G, Cortes-Balán RC, Faibre-Álvarez O et al. Metabolic Syndrome Among People Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Receiving Antiretroviral Therapy in Mexico. *Venereology*. 4(2), 2025, 9. doi: 10.3390/venereology4020009.
5. Punjabi NM, Brown TT, Abreu AR, Aurora RN, Patel SR, Stosor V et al. Sleep-Disordered Breathing and Prevalent Hypertension in Men With and Without HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 94(4), 2023, 349-54. doi: 10.1097/QAI.0000000000003276.
6. Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, Brown TT, Cohen C, Das M et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. *Clin Infect Dis*.73(8), 2021, 1440-51. doi: 10.1093/cid/ciab444.
7. Papantoniou E, Arvanitakis K, Markakis K, Papadacos SP, Tsachouridou O, Popovic DS et al. Pathophysiology and Clinical Management of Dyslipidemia in People Living with HIV: Sailing through Rough Seas. *Life (Basel)*. 14(4), 2024, 449. doi: 10.3390/life14040449.
8. Harun-Or-Roshid M, Ali MB, Jesmin, Mollah MNH. Association of hypoxia inducible factor 1-Alpha gene polymorphisms with multiple disease risks: A comprehensive meta-analysis. *PLoS One*. 17(8), 2022, e0273042. doi: 10.1371/journal.pone.0273042.
9. Galkin F, Pulous FE, Fu Y, Zhang M, Pun FW, Ren F, Zhavoronkov A. Roles of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylases in aging and disease. *Ageing Res Rev*. 102, 2024, 102551. doi: 10.1016/j.arr.2024.102551.
10. Zafar U, Ali Z, Khaliq S, Lone K. Association between hypoxia-inducible factor-1 alpha rs11549465 (1772 C>T) polymorphism and metabolic syndrome. *J Pak Med Assoc*. 2021 Jul;71(7):1832-1837. doi: 10.47391/JPMA.03-434. PMID: 34410257.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

На основу увида у приложени Пријаву докторске дисертације, Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Немање Ђорђевића, закључује да је предложена тема научно оправдана и актуелна, дизајн истраживања је прецизно дефинисан и научно образложен, док је методологија јасно описана. Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању, међусобно су усклађени и адекватно одабрани.

Очекивани резултати овог истраживања ће имати научни и практични значај, којима ће се утврдити улога генотипа *HIF-1α* у развоју метаболичких поремећаја код особа које живе са HIV-ом на антиретровирусној терапији, што може бити од значаја за планирање и превенцију нежељених ефеката ове терапије. Такође, очекујемо да ће резултати указати на евентуалну удруженост генских полиморфизама са различитим клиничким и лабораторијским параметрима HIV инфекције и да ће допринети оптимизацији терапије, бољем квалитету живота и дужем животном веку особа које живе са HIV/AIDS-ом.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Немања Ђорђевић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије - Докторска школа - Медицинске науке; Година уписа: школска 2020/2021.

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Др Немања Ђорђевић рођен је 25.10.1992. год. у Краљеву. Завршио је основну и средњу медицинску школу са одличним успехом. Школске 2011/12 године је уписао а 2017. год. завршио Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, са просечном оценом 9,48 и тиме стекао звање доктора медицине. Од 01.01.2020. год. је у радном односу у Инфективној клиници УКЦ Крагујевац, запослен по одлуци Владе Републике Србије и Министарства здравља о запошљавању најбољих дипломаца медицине. Школске 2020/21 године постао је студент Докторских академских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, научна област Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином и тренутно је на трећој години студија при чему је успешно положио све предмете са прве године и усмени докторски испит (19.07.2023. год.) са просечном оценом десет (10). Уписао је здравствену специјализацију из Инфектологије 2020. год. на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу а 2025. год. положио је специјалистички испит са одличном оценом и стекао звање специјалисте инфектологије. Др Немања Ђорђевић је засновао радни однос за обављање послова сарадника у настави на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, 01. 06. 2022. из уже научне области Инфективне болести а 01.06.2023. и 01.06.2024. год. је поново биран у наведено звање. Од 03.09.2025. год. обавља послове Асистента у настави за исту ужу научну област. Бави се научноистраживачким радом, има четири објављена рада, два као први аутор категорије M51 и два рада категорије M22 као коаутор.

Адреса становања: Милована Гушића 87/14, Крагујевац

E-mail адреса: nemanja.djordjevic@hotmail.com

Број телефона: 064/2836042

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата:

Кандидат доктор медицине, специјалиста инфектологије Немања Ђорђевић, као студент докторских академских студија и асистент активно учествује у настави и у научно-истраживачком раду на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Аутор/коаутор је четири научно-истраживачка рада, од тога два која су објављена у часописима

на SCI листи.

2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

1. **Dorđević N**, Čanović P, Petrović D, Minić N, Mijailović Ž. Cholestatic viral hepatitis A with refractory pruritus successfully treated with a combination of molecular adsorbent recirculating system and corticosteroids: A case report, *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 40(4), 2023, 497-504. doi: 10.5937/afmnai40-41106. M51

2. **Dorđević N**, Sekulić Marković S, Minić N, Petrović Rodić D, Popovska Jovičić B. Dyslipidemia is a major side effect of long-term antiretroviral therapy, *Experimental and Applied Biomedical Research*, 26(2), 2025, 131-35. doi: 10.2478/sjecr-2022-0043. M51

3. Matic S, Milovanovic D, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Stefanovic S, Todorovic D, Vitosevic K, Canovic V, Popovic S, Dimitrijevic NM, Zivanovic M, Seklic D, Aleksic S, **Djordjevic N**, Vukic M, Vukovic N, Filipovic N, Baskic D, Djordjevic N. ACE2 and TMPRSS2 genetic polymorphisms as potential predictors of COVID-19 severity and outcome in females, *Frontiers in medicine*, 11, 2024, 1493815. doi: 10.3389/fmed.2024.1493815. M22

4. Popovska Jovičić B, Raković I, **Dorđević N**, Gavrilović J, Čanović P, Marjanović Radojević R, Petrović S, Milosavljević K, Divjak A, Stanković N, Paunović M, Milosavljević M. Decrease in CD4 and CD8 lymphocytes are predictors of severe clinical picture and unfavorable outcome of the disease in patients with COVID-19. *Open Medicine (Wars)*. 20(1), 2025, 20251246. doi: 10.1515/med-2025-1246. M22

2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата др Немање Ђорђевића, може се закључити да кандидат има четири објављена научна рада у научној области из које се пријављује тема докторске дисертације, и испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Предложена тема кандидата др Немање Ђорђевића припада научној области за коју је Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу матичан. На основу увида у приложену документацију за Пријаву теме докторске дисертације, Комисија за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Немање Ђорђевића упућује предлог Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, да донесе одлуку којом се кандидату др Немањи Ђорђевићу одобрава израда докторске дисертације под насловом “Повезаност одређених полиморфизама гена HIF-1α са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији”.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Биљана Поповска Јовичић

3.2. Звање и датум избора:

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Ванредни професор, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, 12. 07. 2022.
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицинске науке, Инфективне болести
3.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Jovičić BP, Raković I, Đorđević N, Gavrilović J, Čanović P, Marjanović RR, Petrović S, Milosavljević KB, Divjak A, Stanković N, Paunović M, Milosavljević MZ. Decrease in CD4 and CD8 lymphocytes are predictors of severe clinical picture and unfavorable outcome of the disease in patients with COVID-19. Open Med (Wars). 20(1), 2025, 20251246. doi: 10.1515/med-2025-1246. M22 2. Popovska Jovičić B, Raković I, Gavrilović J, Sekulić Marković S, Petrović S, Marković V, Pavković A, Čanović P, Radojević Marjanović R, Irić-Čupić V, Popović Dragonjić L, Milosavljević MZ. Vitamin D, Albumin, and D-Dimer as Significant Prognostic Markers in Early Hospitalization in Patients with COVID-19. J Clin Med. 12;12(8), 2023, 2825. doi: 10.3390/jcm12082825. M22 3. Sreckovic M, Radojevic Marjanovic R, Popovska Jovicic B, Jankovic S, Medovic R, Begovic Cvetkovic M, Lazarevic T, Milosavljevic M, Simovic S, Vucic R. Multisystem inflammatory syndrome in a young adult successfully treated with plasmapheresis, immunoglobulins, and corticosteroids: a case report. International Journal of Infectious Diseases. 122, 2022, 1052-55. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.059. M21 4. Popovska Jovičić B, Raković I, Pavković A, Marković V, Petrović S, Gavrilović J, Čanović P, Radojević Marjanović R, Folić M. Significance of initial clinical laboratory parameters as prognostic factors in patients with COVID-19. Vojnosanit Pregl 79(9), 2022, 849–56. doi: https://doi.org/10.2298/VSP220420070P. M23 5. Harrell CR, Jovicic BP, Djonov V, Volarevic V. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome in the Treatment of SARS-CoV-2-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. Anal Cell Pathol (Amst). 20, 2020, 1939768. doi: 10.1155/2020/1939768. M22
3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Ljubic B, Maksimovic N, Damnjanovic T, Novakovic I, Grk M, Gulic M, Dusanovic-Pjevic M, Popovska Jovicic B, Rakovic I, Gazdic Jankovic M, Miletic Kovacevic M, Jekic B. HIF-1A Gene Polymorphisms are Associated With Clinical and Biochemical Parameters in COVID-19 Patients in Serbian Population. Clin Nurs Res. 9, 2025, 10547738241308972. doi: 10.1177/10547738241308972. M22 2. Sekulic Markovic S, Gajovic N, Jurisevic M, Jovanovic M, Popovska Jovicic B, Arsenijevic N, Mijailovic Z, Jovanovic M, Dolicanin Z, Jovanovic I. Galectin-1 as the new player in staging and prognosis of COVID-19. Scientific Reports. 24;12(1), 2022, 1272. doi: 10.1038/s41598-021-04602-z. M21

3. Harrell CR, **Popovska Jovicic B.** Djonov, V. Volarevic, V. Molecular Mechanisms Responsible for Mesenchymal Stem Cell-Based Treatment of Viral Diseases. Pathogens, 10(4), 2021, 409. doi: 10.3390/pathogens10040409. M22

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета:

Проф. др Биљана Поповска Јовичић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, испуњава све услове у складу са Стандардом 9.

Правилником о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.

Налази се на Листи ментора акредитованог студијског програма Докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Додатно списак референци проф. др Биљане Поповске Јовичић указује на компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације

4. Подаци о предложеном коментору

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

[унос]

4.2. Звање и датум избора:

[унос]

4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

[унос]

4.4. НИО у којој је запослен:

[унос]

4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):

[унос]

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

[унос]

4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

[изаберите]

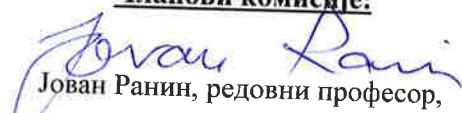
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

[унос]

5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Немањи Ђорђевићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Повезаност одређених полиморфизама гена HIF-1 α са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији” и да се за ментора/коментора именује Проф. др Биљана Поповска Јовичић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. / [име и презиме коментора], [звање].

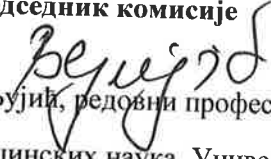
Чланови комисије:


Јован Ранин, редовни професор,

Медицински факултет, Универзитет у Београду

[НО/УНО за коју је изабран]

Председник комисије


Биљана Љујић, редовни професор

Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу

[НО/УНО за коју је изабран]

Члан комисије


Ивана Раковић, доцент

Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу

[НО/УНО за коју је изабран]

Члан комисије