

ОБРАЗАЦ 6

ПРИЈЕМАНО:	29. 07. 2026
Сл. Јед.	ПРОСТ
8860	

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 13.7.2026. године (број одлуке: IV-03-412/14) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Повезаност одређених полиморфизама гена *HIF-1α* са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији”, кандидата **Немање Ђорђевића**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор **Биљана Поповска Јовичић**, ванредни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Повезаност одређених полиморфизама гена <i>HIF-1α</i> са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Немање Ђорђевића је оригинална научна студија, у оквиру које је испитивана повезаност два полиморфизма <i>HIF-1α</i> rs11549465 и rs2057482 гена са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији. Дисертација обухвата 144 стране и структурирана је у седам поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи 31 графикон, 5 слика и 26 табела, док поглавље Литература укључује 407 референци, које обухватају како домаће, тако и иностране научне публикације.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
У овој дисертацији испитивана је повезаност полиморфизама гена <i>HIF-1α</i> са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији. Такође је анализирана повезаност полиморфизама са коморбидитетима (артеријска хипертензија, поремећаји метаболизма глукозе, дислипидемија и гојазност) као и маркерима хроничне инфламације ниског градуса. Додатно је испитивана повезаност ових полиморфизама са степеном

имунодефицијенције. Уз то, анализиран је утицај степена имунодефицијенције и дужине примене антиретровирусне терапије на учесталост метаболичког синдрома.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазне хипотезе докторске дисертације кандидата Немање Ђорђевића у складу су са предметом и циљевима истраживања.

Хипотезе се заснивају на претпоставци о повезаности полиморфизама гена *HIF1-α* rs11549465 и rs2057482 са метаболичким синдромом, коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом (липидним статусом, гликорегулацијом, артеријским крвним притиском), лабораторијским маркерима хроничне инфламације ниског градуса, степеном узнатредовалости имунодефицијенције и клиничко лабораторијским карактеристикама болести код особа које живе са HIV-ом лечених антиретровирусном терапијом. Додатно, полазне хипотезе се темеље и на претпоставци о утицају степена узнатредовалости имунодефицијенције и дужине примене антиретровирусне терапије на учесталост метаболичког синдрома у овој популацији.

Резултати истраживања показали су повезаност полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са значајно мањим шансама за метаболички синдром код особа које живе са HIV инфекцијом лечених антиретровирусном терапијом. Присуство овог полиморфизма било је повезано са значајно мањим шансама за хипертензију и хипертриглицеридемију док је са поремећајима гликорегулације испољило контекстно зависну повезаност: у контролној групи испитаника било је повезано са статистички значајно већим шансама за повишену гликемију наташте и дијабетес мелитус типа 2. Додатно је код испитаника са метаболичким синдромом утврђена повезаност полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 са значајно вишим концентрацијама IL-6. Полиморфизми *HIF-1α* rs11549465 и rs2057482 нису били у значајној асоцијацији са степеном узнатредовалости имунодефицијенције. Није утврђена значајна повезаност између категорија узнатредовалости имунодефицијенције (non-LP, LP, AIDS) и појаве метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом. Дужа примена антиретровирусне терапије била је значајно повезана са чешћом појавом метаболичког синдрома.

Утврђена је повезаност полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 са значајно већим шансама за артеријску хипертензију и значајно вишим вредностима N/L односа у контролној групи испитаника, док са осталим испитиваним стањима и параметрима повезаност није утврђена.

На основу анализе прикупљених података комисија утврђује да су хипотезе дефинисане у докторској дисертацији остварене и у потпуности поткрепљене резултатима истраживања. Према оцени комисије, хипотезе су прецизно формулисане, научно утемељене и погодне за експерименталну проверу. Њихова потврда из различитих истраживачких перспектива додатно указује на оправданост и релевантност постављених научних претпоставки.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

У оквиру поглавља Материјал и методе детаљно су описани истраживачки протоколи који су омогућили свеобухватну анализу повезаности испитиваних полиморфизама гена *HIF-1α* са учесталošћу метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом лечених антиретровирусном терапијом. Истраживање је методолошки прецизно и јасно дизајнирано као мултицентрична ретроспективна студија пресека. Истраживачку популацију чинила је 121 особа које живе са HIV инфекцијом и које су непрекидно користиле антиретровирусну терапију у периоду дужем од 18 месеци. У студију су укључени испитаници оба пола, кавкаске расе и српске националности, без обзира на стадијум HIV инфекције и примењени ART режим. Критеријуми за укључивање и искључивање били су јасно дефинисани, чиме је обезбеђена хомогеност испитиване популације и поузданост добијених резултата. Током рутинских амбулантних прегледа и хоспитализација прикупљени су демографски, клинички, антропометријски и лабораторијски подаци. Артеријски крвни притисак мерен је стандардизованом методом након

периода одмора, док су телесна маса, висина и обим струка коришћени за израчунавање ВМІ и процену централне гојазности. Након најмање 12 сати гладовања узоркована је венска крв за хематолошке, биохемијске, коагулационе, серолошке и молекуларне анализе. Анализе су изведене применом стандардизованих лабораторијских метода у Централној и Вирусолошкој лабораторији УКИЦ Крагујевац. Испитаници су класификовани у складу са NСЕР АТР III критеријумима за метаболички синдром, као и према имунолошком статусу дефинисаном бројем CD4+ Т лимфоцита у тренутку постављања дијагнозе HIV инфекције. Оваква стратификација омогућила је анализу повезаности испитиваних генетских полиморфизама са метаболичким и имунолошким параметрима.

Изолација молекула ДНК из узорака пуне крви са EDTA изведена је применом комерцијалног PureLink Genomic DNA Mini Kit система, који се заснива на адсорпцији ДНК на силика-гел мембране. Поступак је обухватао лизу ћелија, ензимску дигестију, серију корака испирања и елуцију изоловане ДНК, која је потом чувана на -20°C до даљих анализа. Генотипизација полиморфизама rs11549465 и rs2057482 гена *HIF-1 α* спроведена је методом real-time PCR применом TaqMan SNP Genotyping Assay система на ABI 7500 Real-Time PCR платформи. Као позитивне контроле коришћени су претходно генотипизовани узорци, док су негативне контроле укључивале No-Template Controls. Очитавање резултата извршена су независно од стране два истраживача, без уочених неслагања, што потврђује високу поузданост примењене методологије. Комисија закључује да је одабир примењених метода био адекватан и релевантан за испуњење постављених циљева и хипотеза.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ докторске дисертације кандидата Немање Ђорђевића био је усмерен на испитивање повезаности полиморфизама гена *HIF-1 α* rs11549465 и rs2057482 са метаболичким синдромом и клиничко лабораторијским карактеристикама болести код особа које живе са HIV-ом лечених антиретровирусном терапијом. Додатно, истраживање је било усмерено на испитивање повезаности наведених полиморфизама са коморбидитетима повезаним са метаболичким синдромом (липидним статусом, гликорегулацијом, артеријским крвним притиском), лабораторијским маркерима хроничне инфламације ниског градуса као и степеном узрапредовалости имунодефицијенције. Поред тога, циљеви истраживања били су усмерени и на испитивање утицаја степена узрапредовалости имунодефицијенције и дужине примене антиретровирусне терапије на учесталост метаболичког синдрома у овој популацији.

Комисија оцењује да је докторска дисертација успешно израђена, да су сви предвиђени циљеви достигнути и да остварени резултати имају значајну научну вредност и допринос у области проучавања генетског утицаја на настанак метаболичких поремећаја у испитиваној популацији.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Анализом резултата овог истраживања, показано је да је присуство најмање једног варијантног алела полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465 било повезано са статистички значајно мањим шансама за метаболички синдром код особа које живе са HIV инфекцијом лечених антиретровирусном терапијом. Присуство варијантног алела овог полиморфизма било је повезано са значајно мањим шансама за хипертензију и хипертриглицеридемију док је са поремећајима гликорегулације испољило контекстно зависну повезаност: у контролној групи испитаника било је повезано са статистички значајно већим шансама за повишену гликемију наташте и дијабетес мелитус типа 2. Присуство варијантног алела полиморфизма *HIF-1 α* rs2057482 било је повезано са статистички значајно већим шансама за артеријску хипертензију у контролној групи испитаника, док

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

повезаност са метаболичким синдромом, дислипидемијом, поремећајима гликорегулације и гојазношћу за овај полиморфизам није утврђена. Присуство варијантног алела полиморфизма *HIF-1α* rs11549465 у групи испитаника са метаболичким синдромом било је повезано са значајно вишим концентрацијама IL-6. У контролној групи испитаника присуство варијантног алела полиморфизма *HIF-1α* rs2057482 било је повезано са значајно вишим вредностима N/L односа. Полиморфизми *HIF-1α* rs11549465 и rs2057482 нису били у значајној асоцијацији са степеном узнапредовалости имунодефицијенције. Дужа примена антиретровирусне терапије била је значајно повезана са чешћом појавом метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом. Није утврђена статистички значајна повезаност између категорија узнапредовалости имунодефицијенције (non-LP, LP, AIDS) и појаве метаболичког синдрома код особа које живе са HIV инфекцијом.

Резултати ове докторске дисертације објављени су у часопису индексираном на SCI листи:

Dorđević N, Ranin J, Gmizić I, Marković M, Rajković I, Ranin J, Ljujić B, Kostić M, Lešnjak I, Minić N, Jovičić BP. Protective association of the *HIF-1α* rs11549465 polymorphism with metabolic syndrome in people living with HIV on antiretroviral therapy. *Frontiers in medicine*. 13:1802450. 2026. doi: 10.3389/fmed.2026.1802450 M21

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Прегледом доступне научне литературе и претраживањем биомедицинских база података „PubMed“, „Scopus“, „Medline“, „SCIIndex“ и „KoBSON“ коришћењем одговарајућих кључних речи „hypoxia-inducible factor“, „HIF-1α“, „SNP“, „rs11549465“, „rs2057482“, „HIV“, „PLWH“, „metabolic syndrome“, „antiretroviral therapy“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Немање Ђорђевића под називом „Повезаност одређених полиморфизама гена *HIF-1α* са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији“ представља резултат оригиналног научног рада. Ова докторска дисертација резултат је примене одговарајућих научноистраживачких метода уз самосталну обраду, анализу и интерпретацију добијених резултата од стране докторанда.

Извештај о провери оригиналности докторске дисертације показао је индекс сличности од 3%, што не указује на значајно текстуално преклапање и не доводи у питање оригиналност дисертације. Подударање текста било је искључиво на местима која су била неопходна, односно као последица навођења општих формулације, стручне терминологије, идентификационих и библиографских података о коришћеној литератури, личних имена и уобичајених израза који се користе у научним радовима и докторским дисертацијама, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове докторске дисертације.

Комисија закључује да докторска дисертација представља резултат самосталног истраживачког рада кандидата, да су испоштована правила цитирања, навођења извора и коришћења литературе, те да се ради о оригиналном научном истраживању.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Метаболички синдром представља један од најзначајнијих клиничких проблема код особа које живе са HIV инфекцијом, посебно у ери савремене антиретровирусне терапије која је значајно продужила животни век ових пацијената. Са продужетком животног века, уочено је да се метаболички синдром и кардиоваскуларне болести у овој популацији јављају у значајно ранијем животном добу у односу на општу популацију. Сходно томе, фокус актуелних истраживања је управо на раној идентификацији особа које живе са HIV-ом а које имају повећан ризик за настанак ових обољења. Поред традиционалних фактора ризика, све већи значај придаје се

настанак ових обољења. Поред традиционалних фактора ризика, све већи значај придаје се генетским факторима и њиховој улози у развоју метаболичких поремећаја. HIF-1 α представља кључни регулатор ћелијског одговора на хипоксију и има важну улогу у регулацији метаболизма, инфламације и имунског одговора, због чега полиморфизми овог гена могу утицати на развој метаболичких компликација код особа које живе са HIV-ом.

У овој студији показано је да је полиморфизам *HIF-1 α* rs11549465 повезан са мањим шансама за метаболички синдром код особа које живе са HIV инфекцијом лечених антиретровирусном терапијом, пре свега кроз повезаност са мањим шансама за артеријску хипертензију и хипертриглицеридемију. Истовремено, показано је да полиморфизам *HIF-1 α* rs2057482 није значајно повезан са метаболичким синдромом, али је повезан са појединим параметрима инфламаторног одговора и артеријском хипертензијом. Добијени резултати указују на сложену интеракцију вирусних, генетских, инфламаторних и терапијских фактора у патогенези метаболичког синдрома код особа које живе са HIV-ом. Резултати посебно указују на значај генетских фактора, пре свега полиморфизма *HIF-1 α* rs11549465, у потенцијалној модулацији ризика за метаболички синдром и његове компоненте у овој популацији.

Комисија сматра да ова докторска дисертација представља значајан и оригиналан научни допринос у области инфектологије, молекуларне медицине и метаболичких поремећаја код HIV инфекције. Такође, дисертација представља пионирско истраживање о генетском утицају на настанак метаболичког синдрома у популацији особа које живе са HIV-ом чиме поред фундаменталног значаја има и академски значај за нова истраживања у овој области. Резултати истраживања могу допринети бољем разумевању индивидуалне подложности развоју метаболичког синдрома, као и развоју персонализованог приступа у праћењу и превенцији кардиометаболичких компликација код особа које живе са HIV инфекцијом.

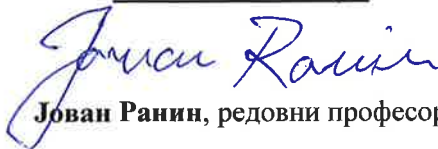
1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата под насловом „Повезаност одређених полиморфизама гена HIF-1 α са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији“ у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Повезаност одређених полиморфизама гена HIF-1 α са метаболичким синдромом код пацијената са HIV-ом на антиретровирусној терапији“, кандидата **Немање Ђорђевића**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:


Јован Ранин, редовни професор

Медицински факултет, Универзитет у Београду

Медицинске науке/Инфективне болести

Председник комисије


Биљана Љујић, редовни професор

Факултет медицинских наука, Универзитет у

Крагујевцу

Медицинске науке/Генетика

Члан комисије


Ивана Раковић, доцент

Факултет медицинских наука, Универзитет у

Крагујевцу

Медицинске науке/Инфективне болести

Члан комисије