



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета
Универзитета у Бањој Луци и Сенат Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 11.06.2020. године и 25.06.2020. године

Број одлуке: 18/3.445/2020 и 02/04-3.1334-30/20

Састав комисије:

1. Проф. др Ранко Шкрбић	Редовни професор	Фармакологија и токсикологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		предсједник
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Проф. др Свјетлана Стоисављевић-Шатара	Редовни професор	Фармакологија и токсикологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Проф. др Велибор Васовић	Редовни професор	Фармакологија и токсикологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Жана (Мирко) Максимовић
2. Датум рођења: 14.06.1985. Мјесто и држава рођења: Сарајево, БиХ

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: медицина

Звање: доктор медицине

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Студијски програм: Биомедицинске науке

Број ЕЦТС до сада остварених: Просјечна оцјена током студија:

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Maksimović Ž , Stajić M, Lončar-Stojiljković D. Analysis of the benzodiazepine prescribing patterns in the primary healthcare of the Republic of Srpska. Scr Med 2019;50(2):89-97.	Оригинални научни рад објављен у часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Бензодиазепини (БЗД) су лијекови који су врло често неприкладно прописани. Циљ ове студије је анализа образаца прописивања БЗД код љекара породичне медицине у Републици Српској и процијенити у којој мјери примарна дијагноза одређује дозу и дужину употребе БЗД-а. Ретроспективна анализа навика прописивања лекара заснована на бази података информационог система породичне медицине Републике Српске и на основу података из медицинског картона пацијента. Евидентирани су и процењени социо-демографски подаци пацијената и клиничке карактеристике, укључујући податке о врсти и дози прописаних БЗД. БЗД су углавном прописани за анксиозне поремећаје (30,05%), за депресивне поремећаје (17,54%) и за анксиозно-депресивне поремећаје (10,86%). Значајна количина БЗД-а прописана је за непсихијатријске дијагнозе (23,81%). Пацијенти који пате од психотичних поремећаја узимали су највећу дозу БЗД-а и најдужи временски период ($p < 0,001$). Дужа употреба БЗД-а била је код жена ($r = 0,04$, $p < 0,001$), старијих ($r = 0,178$, $p < 0,001$), особа које нису у браку ($r = 0,12$, $p < 0,001$), оних који живе у урбаним срединама ($r = 0,45$, $p < 0,001$) и оних код којих су прописане веће дозе ($r = 0,213$, $p < 0,001$). Значајан проценат пацијената је користио БЗД дужи временски период од препорученог. Пронађена је најјача позитивна корелација између дозе и дужине употребе, што потврђује потенцијал БЗД да доведу до зависности. Пошто је примећено да је продужена употреба или злоупотреба присутна без обзира на дијагнозу, саветује се предострожност приликом прописивања БЗД-а чак и за акутне болести.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Hadžić R, Maksimović ŽM , Stajić M, Lončar-Stojiljković D. D-dimer: a role in ruling out pulmonary embolism in an emergency care department. Scr Med 2020;51(1):28-33.	Оригинални научни рад објављен у часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Плућна емболија (ПЕ) је дијагностички изазов, нарочито на прехоспиталном нивоу. Циљ ове студије био је утврдити у којој мјери процена вредности Д-димера помаже љекарима у диференцијацији ПЕ и да ли су вредности Д-димера у корелацији са вредностима ревидираног

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

Женева скор. Прикупљени су подаци за пацијенте којима је урађен Д-димер у Служби хитне медицинске помоћи (СХМП) града Бања Лука у 2018. години. Забележени су старост, пол, симптоми, радна дијагноза и вредност Д-димера, као и чињеница да ли је пацијент упућен на болничко лијечење или не. За сваког пацијента утврђен је ревидирани Женева скор. У 2018. години урађено је 68 тестова. Од 68 тестова, 41 је било негативно (60,3%). Резултати Д-димера помогли су у доношењу одлука о упућивању пацијената или не на хоспитални ниво ($\chi^2 = 36,32$, $p < 0,001$). Пацијенти са повишеним нивоом Д-димера, посебно тамо где су вредности биле четири пута веће референтних, по правилу су упућивани на болничко лијечење, док је 67,5% пацијената са негативним Д-димером враћено кући након лијечења и савјета. Код старијих пацијената Д-димер је био статистички значајно виши ($F = 10,82$, $p < 0,001$). Вредности Д-димера нису се значајно разликовале по полу ($\chi^2 = 2,19$, $p = 0,33$). Према резултатима ревидираног Женева скор, 5,1% пацијената имало је висок ризик од ПЕ, док је умерени и низак ризик имало по 47,5%. Иако је утврђено да су вредности Д-димера нешто више код виших вредности ревидираног женевског резултата разлика није била статистички значајна ($\chi^2 = 7,71$, $p = 0,10$). Вредности Д-димера значајно су помогле у диференцијацији ПЕ у СХМП. Д-димер има високу негативну предиктивну вредност и треба га користити за искључење дијагнозе ПЕ код пацијената са малом клиничком вероватноћом ПЕ.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Максимовић Ж , Стајић М, Пролић С, Лугоња М, Стојковић Б. Употреба бензодиазепина код пацијената у примарној здравственој заштити. Зборник радова 5. конгреса доктора медицине Републике Српске, Теслић, 2017 нов;156-167.	Оригинални научни рад на научном скупу међународног значаја штампан у цјелини

Кратак опис садржине:

Циљ овог истраживања је био да се утврди учесталост и тренд употребе бензодиазепина (БЗД) код пацијената у примарној здравственој заштити, те да се одреде предиктивни фактори за нерационалну употребу БЗД. Из базе података 15 тимова породичне медицине Дома здравља Модрича урађена је ретроспективна анализа прописивачких навика доктора. Направљен је пресјек кроз три године гдје је од укупног броја прегледаних картона утврђено који проценат пацијената користи БЗД. Затим је посматрано који се појединачни лијек користио, у којој дози, колико дуго, и због које дијагнозе, а анализиране су и одређене социо-демографске карактеристике за сваког пацијента. Нађено је да је 15.02% свих пацијената користило БЗД, од тога 76.3% је користило БЗД дуже од 3 мјесеца, а чак 41.6% пацијената је користило БЗД 12 мјесеци, континуирано. При томе је проценат прописаних БЗД растао кроз посматрани период. Најчешће кориштени БЗД су били БЗД средње-дугог дјеловања, првенствено бромазепам (>50%). Двије трећине пацијената су чиниле жене, међутим, мушкарци су узимали већу годишњу дозу. Више од 70% пацијената су били непушачи, међутим, показало се да пушачи користе већу и дневну и годишњу дозу. Особе у браку су краћи временски период користиле БЗД и чешће су узимале БЗД кратког дејства. Запослени, особе старије животне доби и особе које користе дугоћелујуће БЗД су користиле мању дозу лијекова. Значајан проценат пацијената је користио БЗД дуже од препорученог периода. С обзиром да је нађена дужа употреба БЗД, као и примјена већих доза БЗД код особа мушког пола, код особа које су пушачи, и самци, неопходан је посебан опрез приликом увођења БЗД код наведених категорија пацијената.

<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>	ДА	<u>НЕ</u>	ДЈЕЛИМИЧНО
--	----	------------------	------------

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Stajić M, Maksimović Ž . Aripiprazole as a mood stabiliser in postpartum depression with premorbid passive-dependent personality structure: a case report. Scr Med 2019;50(4):188-90.	Приказ случаја објављен у часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Депресија постаје раширена болест и озбиљан јавноздравствени проблем. Једна од најопаснијих врста депресије је постпорођајна депресија. У представљеном случају постпорођајне депресије, отежавајући фактор је била структура личности пацијента. Уз учестало одустајање на претходној терапији, честим променама расположења и садашњем осећају беспомоћности, само лечење депресивне епизоде у постпорођајној депресији било је тешко. У овом извештају случаја, увођење арипипразола као лека са доказаним дјеловањем на промјене расположења и склоности стабилизацији расположења резултирало су потпуном и дуготрајном ремисијом.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА **НЕ** ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Stajić M, Maksimović ŽM , Verhaz A. COVID-19 pneumonia: when negative PCR testing does not rule out the disease. Scr Med 2020;51(2):120-3.	Приказ случаја објављен у часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

У дијагностици COVID-19 су забиљежени лажно негативни налази из биолошког узорка узетог брисом слузнице горњег респираторног тракта, а тестирано rRT-PCR техником. То представља изазов с каквим смо се и ми срели код пацијента са јасним контактом, симптомима вирусног обољења респираторног тракта, а који је тестиран негативно. На поновљем тестирању након 48 часова, због перзистирања тегоба, налаз је био позитиван на SARS CoV-2. На поновљено тестирање нас је навело постојање симптома, те карактеристичних знакова након лабораторијске и радиолошке обраде пацијента.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА **НЕ** ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Стајић М, Максимовић Ж. Ефикасност употребе зофеноприла у служби хитне медицинске помоћи. Зборник радова XIII симпозијум ургентне медицине са међународним учешћем, Златибор, 2018 мај;59-60.	Стручни рад на скупу међународног значаја, штампани у зборнику извода радова

Кратак опис садржине:

Хипертензија је најчешћи здравствени проблем због кога се пацијенти јављају лекару у Службу хитне медицинске помоћи (СХМП). Лијекови којима располаже СХМП за снижавање високе крвне тензије су каптоприл и нифедипин за оралну употребу, урапидил те фуросемид за и.в. односно и.м. употребу. Веома је важно прићи проблему хипертензије са медикаментом који је сигуран, ефикасан, даје дуготрајније ефекте и има што мање контраиндикација. Основни циљ нашег истраживања је било ефикасније пружање прве помоћи хипертензивном пацијенту. Овдје се ефикасност огледа у брзини, а сигурности при којој се постиже нормализација крвног притиска, дуготрајности ефекта дате терапије, те смањењу могућности повратка пацијента на СХМП због истих тегоба. Коришћене су основне анамнестичке методе, те мјерење крвног притиска и ЕКГ испитивање. Сваком пацијенту са високим крвним притиском (>140/90 mmHg), дат је зофеноприл у дози од 15 mmHg. Мјерење крвног притиска је поновљено након 30 минута. Особе које су реаговале са снижењем крвног притиска за најмање 10/5 mmHg су маркирани као респондери. Биљежена је и нормализација крвног притиска као посебан параметар. Сви испитаници су били подијељени у двије полне и три добне групе, прије започињања статистичке обраде. Испитивање ефикасности употребе зофеноприла у СХМП је вршено на узорку од 70 испитаника са високим крвним притиском. Очекивано, петина пацијената је била до 50 година, највећи проценат су биле особе старије од 65 година, њих 41,4%. Нешто више је било особа женског пола (57,1%). Просјечна старост испитаника је била 63 године, најмлађи је имао 34, а најстарији 82 године. Просјечна вриједност крвног притиска на пријему је била 184/102 mmHg. Забиљежено је просјечно снижење крвног притиска од 34/14 mmHg, док је максимално снижење тензије било 70/40 mmHg. Истраживање је показало да је проценат пацијената који су одреаговали на ову терапију 78,6%, док је проценат оних код којих је нормализован систолни крвни притисак 42,9%, односно нормализован дијастолни крвни притисак 77,1%. У односу на пол, код мушкараца је било боље снижавање систолног, а код жена дијастолног притиска. Висок степен позитивног одговора на зофеноприл, одсуство нежељених реакција у току истраживања, те дуготрајност ефекта лијека, гарантују ефикасност употребе овог лијека у СХМП.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Редовни професор др sc. med. Милош П. Стојиљковић рођен је 05.12.1960. године у Београду. Основну школу и гимназију завршио је у Сарајеву, где се 1979. године уписао на Медицински факултет. Као најбољи студент Универзитета у Сарајеву за школску 1983/4. годину дипломирао је 28.09.1984. године са просечном осеном 9,97.

Магистрирао је на Медицинском факултету Универзитета у Београду дана 19.06.1991. године из области Експерименталне фармакологије, а на истом факултету положио је дана 08.01.1992. године специјалистички испит из клиничке фармакологије. Докторску дисертацију из области фармакологије и токсикологије одбранио је на Војномедицинској академији (ВМА) у Београду 06.12.1996. године. За доцента за предмет Клиничка фармакологија изабран је на ВМА 07.10.1997. године, а за ванредног професора за исти предмет 31.10.2002. године. Постдокторске студије из клиничке фармакологије у трајању од 13 месеци провео је на *Medical University of South Carolina* у Чарлстону, Јужна Каролина, САД (1999-2000).

Као војни стипендиста, по завршетку 62. класе ШПО СнСл, активиран је 22.09.1985. године у чину поручника и распоређен на обављање обавезног лекарског стажа у ВМА. По завршеном стажу, од 08.01.1987. године распоређен је на дужност истраживача сарадника у Медицинско одељење Сектора 06 ВТИ. Од 1994. године начелник је Одсека за фармакологију и токсикологију, а од 1999. до 2004. године начелник је Одељења за експерименталну токсикологију и фармакологију Центра за контролу тровања ВМА.

По демобилизацији у чину санитетског пуковника на властити захтев, од 2004. до 2006. године ради као клинички фармаколог у Центру за клиничку фармакологију Универзитета Јужне Данске у Оденсеу. Од 2006. до 2008. обављао дужност регионалног медицинског директора фармацеутске компаније *Actavis Group*, а од 2008. до 2012. био је на позицији директора пословног развоја угледне америчке фармацеутске компаније *Pfizer*. Потом је од 2012 до 2014. додине радио у компанијама *Novartis* и *Executive Group*. Предавао је Фармакологију са токсикологијом и Клиничку фармакологију на Медицинском факултета у Фочи, Универзитет у Источном Сарајеву, и то у периоду 1997-2009. као хонорарни наставник, а у периоду 2009-2018. као изабрани редовни професор. Течно говори енглески и активно се служи немачким и данским језиком.

Научно-наставна делатност

Од доласка у ВТИ, проф. Стојиљковић се укључио у реализацију пројекта "Нервни бојни отрови - токсикологија и терапија тровања", а од 1991. године и пројекта "Бојни отрови - токсикологија и терапија тровања", оба за потребе тактичког носиоца Санитетске управе ГШ ВЈ, а од 2003. до 2004. године био је руководилац истог пројекта. У периоду 1991-2000. година проф. Стојиљковић је два пута био учесник петогодишњих научно-истраживачких пројеката Фонда за науку Републике Србије из области токсикологије органофосфорних инсектицида. Ментор је једне докторске дисертације из области експерименталне фармакологије и токсикологије, одбрањене 12.12.2004. године и једног специјалистичког рада из клиничке фармакологије, одбрањеног 21.09.2017. године.

Проф. Стојиљковић има велико наставничко искуство. Поред наставе у ВМА за ШПО СнСл, где је био одговорни наставник за предмет РХБ заштита и за последипломце и специјализанте ВМА из области клиничке фармакологије, проф. Стојиљковић је од 1997. године хонорарни наставник фармакологије са токсикологијом и клиничке фармакологије Медицинског факултета у Источном Сарајеву, где је 26.03.2009. године изабран за редовног професора. Држао је предавања из одабраних области за додипломске и последипломске студенте Факултета молекуларне биологије и Фармацеутског факултета Универзитета у Београду. Од априла 2016. године је ангажован на Докторским студијама

на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, најпре као наставник Методологије научно-истраживачког рада I и II и Добре клиничке праксе; од 01.10.2017. и као руководилац Докторских студија, а од 30.11.2017. је изабран за редовног професор фармакологије са токсикологијом и клиничке фармакологије.

Стручна делатност

Члан је Српског лекарског друштва и његових секција за фармакотерапију и токсикологију, Фармаколошког друштва Југославије и Друштва физиолога Србије, Немачког друштва за експерименталну и клиничку фармакологију и Британског фармаколошког друштва. Од 2007. до 2011. године био је члан Извршног комитета Европског удружења за клиничку фармакологију и терапију (EACPT). У оквиру ове угледне међународне асоцијације, проф. Стојиљковићу је указана част да организује 4. Европску летњу школу клиничке фармакологије, која се реализовала са великим успехом у Вршцу септембра 2006. године.

Од 6. августа 2018. године је главни уредник часописа *Scripta Medica*. Био је технички уредник међународног часописа *Archives of Toxicology, Kinetics and Xenobiotic Metabolism (ATKXM)*, а од 01.01.2009. је члан уређивачког одбора *Архива за хигијену рада и токсикологију*. Стални је рецензент часописа *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* и *Periodicum Biologorum*. Био је заменик је главног уредника часописа *Jugoslavica Physiologica et Pharmacologica Acta*.

Публицистичка делатност

Проф. Стојиљковић је до сада објавио 245 публикација, од чега 16 после избора у звање редовног професора. Као први или једини аутор појављује се у 85 публикација. Аутор је више монографија и књига из области фармакологије и токсикологије и методологије научно-истраживачког рада у биомедицини. Као предавач по позиву учествовао је у више међународних и домаћих научних скупова.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Ranković M, Marković M, Marenović T, Bošković B, Stojiljković MP , Ilić N. Tramadol - primena u anesteziji. <i>Anaesthesiol Jugoslav</i> 1988;13(3-4):101-4.
2.	Marković N, Stojiljković MP , Marenović T, Marković M, Slavković Z. Primena antihipertenzivnih lekova u tretmanu antihipertenzivnih kriza u toku anestezije i reanimacije. <i>Anaesthesiol Jugoslav</i> 1989;14(5-6):51-5.
3.	Bošković B, Dobrić S, Stojiljković MP . Naučno informisanje u oblasti toksikologije i problem obezbeđivanja naučnih informacija. <i>Period Biol</i> 1990;92(2):261-4.
4.	Marenović T, Slavković Z, Dragosavac D, Dobrić S, Lončar-Stojiljković D, Stojiljković MP . Sufentanil i fentanil u kardiohirurškoj anesteziji. <i>Anaesthesiol Jugoslav</i> 1990;15(11-12):161-6.
5.	Ljubunčić P, Stojiljković MP . Uloga slobodnih kiseoničkih radikala u nastanku ishemičke nekroze miokarda. <i>Anaesthesiol Jugoslav</i> 1991;16(1-2):123-8.
6.	Ljubunčić P, Mujić F, Stojiljković MP , Winterhalter-Jadrić M. Dejstvo prethodne primjene dimetilsulfoksida na razvoj eksperimentalne nekroze miokarda kod pacova tretiranih izoprenalinom. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 1991;119(9-10):238-42.
7.	Ljubunčić P, Lončar-Stojiljković D, Stojiljković MP , Winterhalter M. Značaj slobodnih radikala kiseonika u fiziologiji, patologiji i terapiji. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 1991;119(11-12):314-21.
8.	Marenović T, Stojiljković MP , Marković M. Esmolol - novi beta adrenergički blokator sa ultrakratkim delovanjem. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 1992;120 Suppl 4:65-70.
9.	Bošković B, Dobrić S, Stojiljković MP . Neželjeni efekti i toksičnost beta-blokatora. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 1992;120 Suppl 4:74-80.

10.	Ljubunčić P, Stojiljković MP , Winterhalter-Jadrić M, Vidović Z, Mujić F. Efikasnost pretretmana blokatorima beta-adrenergičkih receptora u suzbijanju kardiotskičnih efekata izoprenalina u pacova. <i>Vojnosanit Pregl</i> 1992;49(4):297-304.
11.	Ljubunčić P, Stojiljković MP , Winterhalter-Jadrić M, Mujić F, Vidović Z. Uticaj kalcijumskih antagonista na kardiotskične efekte izoprenalina u pacova. <i>Vojnosanit Pregl</i> 1992;49(4):305-11.
12.	Stojiljković MP , Dragojević-Simić V, Bošković B. Selegilin u terapiji Parkinsonove bolesti. <i>Vojnosanit Pregl</i> 1992;49(4):357-68.
13.	Bošković B, Dragojević-Simić V, Dobrić S, Stojiljković MP . Neželjeni efekti i toksičnost kalcijumskih antagonista. <i>Pharmaca</i> 1993;31(1):59-62.
14.	Stojiljković MP , Obradović D. Selegilin u terapiji depresije. <i>Pharmaca Jugoslav</i> 1993;31(2):86-91.
15.	Stojiljković MP . Methods of monitoring of drug penetration into skin [letter]. <i>Pharmaca Jugoslav</i> 1993;31(2):105-6.
16.	Stojiljković MP . Šesti Kongres toksikologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem. <i>Pharmaca Jugoslav</i> 1993;31(3-4):158-9.
17.	Lončar-Stojiljković D, Dobrić S, Stojiljković MP , Marenović T, Bošković B. Esmolol kao dodatak neurohirurškoj anesteziji. <i>Arh Farm</i> 1994;44(1-2):270-1.
18.	Stojiljković MP . Terapijska efikasnost antidota u akutnom trovanju miševa i pacova karbarilom. <i>Arh Farm</i> 1994;44(1-2):472-3.
19.	Stojiljković MP , Dobrić S, Lončar-Stojiljković D, Marenović T, Bošković B. Primena esmolola u suzbijanju intraoperativne hipertenzije i tahikardije. <i>Pharmaca Jugoslav</i> 1994;32(1):5-8.
20.	Marenović T, Lončar-Stojiljković D, Stojiljković MP , Radojević D. Anestezija i lekovi koji se koriste u lečenju kardioloških bolesnika. <i>Anaesthesiol Jugoslav</i> 1995;20(1-2):60-9.
21.	Lončar-Stojiljković D, Marković M, Stojiljković MP . Galantamin, antiholinesterazni fenantrenski alkaloid iz lukovice kavkaske visibabe <i>Galanthus woronowii</i> A. Los.: Njegova primena u anestezijologiji i drugim medicinskim disciplinama. <i>Arh Farm</i> 1995;45(5):348-9.
22.	Stojiljković MP , Popović M, Bošković B. Otkriće i medicinska primena fizostigmina, alkaloida iz <i>Physostigma venenosum</i> Balfour. <i>Arh Farm</i> 1995;45(5):350-1.
23.	Simić R, Dragojević-Simić V, Stojiljković MP , Dobrić S, Milovanović SR. Racionalna primena laksativa sa posebnim osvrtom na preparate biljnih vlakana i sene. <i>Scripta Med</i> 1995;26(1-4):43-5.
24.	Stojiljković MP . Vankuverska grupa [pismo]. <i>Scripta Med</i> 1995;26(1-4):47-8.
25.	Stojiljković MP . Lečenje respiratornih infekcija izazvanih novom bakterijskom vrstom <i>Chlamydia pneumoniae</i> . <i>Pharmaca Jugoslav</i> 1995;33(1-2):21-3.
26.	Stojiljković MP . Klinička farmakologija moklobemida (Auromid®). <i>Pharmaca Jugoslav</i> 1995;33(3-4):77-82.
27.	Ivković-Lanier B, Stojiljković MP . Uticaj 4-aminopiridina na indirektno izazvane kontrakcije dijafragme pacova <i>in situ</i> . <i>Vojnosanit Pregl</i> 1996;53(2):121-3.
28.	Stojiljković MP , Bošković B. Terapijska efikasnost diacetilmonoksima kao dodatka standardnim antidotima u lečenju akutnog trovanja somanom ili VX-otrovom u pacova. <i>Arh Farm</i> 1996;46(1-2):7-12.
29.	Knežević DL, Rajić D, Stojiljković MP , Bokonjić D, Tadić V, Bošković B. Efikasnost antidotske terapije i dekontaminacije kod pacova perkutano trovanih standardnim ili viskoznom somanom. <i>Arh Farm</i> 1996;46(3-4):143-7.
30.	Rajić D, Bočvarov N, Bokonjić D, Stojiljković M . Svojstva i primena viskoznih nervnih bojnih otrova. Kratka naučno-tehnička informacija. Beograd: Vojnotehnički institut KoV, 1991(12):1-19.
31.	Bošković B, Dobrić S, Stojiljković MP . Novosti u terapiji. Informativni bilten. Beograd: Institut za vojnomedicinske naučne informacije i dokumentaciju, 1992.

32.	Radonjić VB, Četković S, Kne'ević D, Stajković N, Stojiljković M . Toksikološki aspekti primene pesticida u urbanim sredinama. U: Zbornik radova XIV stručne konferencije "Ekosistem i zdravlje"; 1995 Oct; Beograd, Yugoslavia. Beograd: Gradski zavod za zaštitu zdravlja i Odeljenje medicinskih nauka SANU, 1995:267-73.
33.	Stojiljković MP , Sjauš TK, Dogović N. Relative therapeutic efficacy of anticholinergic drugs in the treatment of acute physostigmine intoxication in rats. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 1989;25 Suppl 7:139-40.
34.	Stojiljković MP , Ugrešić N, Tanasijević D, Mureta J. Influence of reserpine and atropine on survival rate and caudate nucleus monoamine steady-state content in rats acutely intoxicated with organophosphorus compounds. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 1989;25:465-70.
35.	Stojiljković MP , Četković SS. Influence of morphine, soman and its antidotes on antinociception in mice. <i>Period Biol</i> 1990;92(4):461-2.
36.	Stojiljković MP , Ugrešić N, Andjelković D, Obradović D. Interactions of L-DOPA/pargyline, an organophosphorus compound (VX) and its antidotes in rats: neurochemical and toxicological aspects. <i>Acta Veterinaria</i> 1993;43(2-3):179-85.
37.	Lončar-Stojiljković D, Stojiljković MP , Maksimović M, Jokanović M. Prolonged neuromuscular block due to atracurium besylate after balanced anaesthesia. <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1993;1(2):93-103.
38.	Bokonjić D, Stojiljković MP , Stulić D, Kovačević V, Maksimović M. Application of response surface modeling for evaluation of the efficacy of a HI-6/trimexime mixture against tabun and soman poisoning in rats. <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1993;1(4):223-32.
39.	Stojiljković MP . The Sixth Congress of the Toxicologists of Yugoslavia. <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1994;2(3):637-44.
40.	Ljubunčić P, Stojiljković MP , Mujić F. Allopurinol pretreatment and isoprenaline-induced myocardial necrosis prevention in rats [published erratum appears in <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1995;3(2):167]. <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1994;2(4):681-90.
41.	Obradović D, Anđelković D, Bokonjić D, Ružić D, Stojiljković MP . Correlation of the effect of diazepam on active avoidance learning and on oxygen consumption in rat frontal cortical slices. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 1995;31(1):259-63.
42.	Stojiljković MP , Bošković B. Therapeutic efficacy of nicotinic receptor antagonists in rats acutely intoxicated with carbamates. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 1995;31(1):265-71.
43.	Ivković B, Stojiljković MP , Četković SS, Bošković B. Interaction of carbamates and nicotinic receptor antagonists in rat phrenic nerve-diaphragm <i>in situ</i> preparation. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 1995;31(1):319-25.
44.	Cvetković M, Stojiljković MP , Rosić N, Bošković B. Influence of oximes HI-6, pralidoxime chloride (2-PAM) and Pro-2-PAM on blood pressure in rats poisoned with organophosphate cholinesterase inhibitors. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 1995;31(1):327-36.
45.	Stojiljković MP , Cvetković M, Rosić N, Bošković B. Effects of bispyridinium oxime HI-6 on blood pressure and heart rate in cats poisoned with organophosphate cholinesterase inhibitors. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 1995;31(1):337-45.
46.	Stojiljković MP , Cvetković M, Bošković B. Pharmacokinetics of bispyridinium oxime HI-6 in anaesthetised and artificially ventilated cats poisoned with organophosphate cholinesterase inhibitors soman or VX. <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1995;3(2):91-101.
47.	Stojiljković MP . Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Why do we need them? <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1995;3(2):169-76.
48.	Stojiljković MP , Dragojević-Simić V, Radonjić VB, Knežević DL, Četković SS, Tadić V, Bošković B. Therapeutic efficacy of standard antidotes in the treatment of carbamate insecticide poisoning in mice. <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1995;3(3):332-4.
49.	Ugrešić N, Stojiljković MP , Tanasijević D, Bošković B. Influence of paraoxon on monoamine metabolism in rat medulla/pons. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 1995;31(2):543-7.
50.	Stojiljković MP . Treatment of respiratory infections caused by new bacterial species <i>Chlamydia pneumoniae</i> [review]. <i>Scripta Med</i> 1995;26(1-4):39-42.
51.	Đukić-Dejanović SM, Ravanić DB, Stojiljković MP , Paunović VR. Clonidine-based detoxification program for heroin addicts. <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1996;4(2):71-8.
52.	Stojiljković MP . Memantine or its metabolite 1-amino-3-hydroxymethyl-5-methyl adamantane (Mrz 2/373) afford better prophylaxis than physostigmine or pyridostigmine in soman-intoxicated rats. <i>Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab</i> 1997;5(1):35-9.

53.	Lončar-Stojiljković D, Stojiljković MP , Đorđević B, Bošković D, Marenović S, Marenović T. Esmolol in the treatment of perioperative hypertension and tachycardia. In: Bennet D, editor. 9th European Congress on Intensive Care Medicine. Glasgow, UK, September 24-28, 1996. Bologna: Monduzzi Editore, 1996:831-4.
54.	Stojiljković M , Milić B. Prvi vek aspirina: I. Od ekstrakta kore vrbe do Hoffmannove sinteze. Arh Farm 1997;47(5):524-5.
55.	Lončar-Stojiljković D, Stojiljković M , Radonjić V, Romanić S, Jovanović Đ. Istorijat d-tubokurarina: od otrova za strele do savremene primene u anesteziologiji. Arh Farm 1997;47(5):642-3.
56.	Juranić Z, Stojiljković M , Bočarov-Stančić A, Juranić I, Kilibarda V, Bijelogrić S, Jačević V, Vuletić N, Milovanović S, Radulović S. Inhibicija <i>in vitro</i> proliferacije B16 ćelija mišjeg melanoma i K562 ćelija humane mijelogene leukemije T-2 toksinom, trihotecenskim sekundarnim metabolitom gljivica roda <i>Fusarium</i> . Arh Farm 1997;47(5):644-5.
57.	Stojiljković M , Juranić Z, Juranić I, Kilibarda V, Vuletić N, Bočarov-Stančić A, Bijelogrić S, Jačević V, Radulović S, Milovanović S. Citostatski efekat T-2 toksina, metabolita fuzarijumskih plesni, u kulturi HeLa ćelija humanog karcinoma grlića materice <i>in vitro</i> . Arh Farm 1997;47(5):646-7.
58.	Stojiljković MP , Jovanović D. Norfloksacin - sadašnje mesto u farmakoterapiji. Vojnosanit Pregl 1998 May-Jun;55(3):291-304.
59.	Đorđević B, Vojvodić Lj, Lončar-Stojiljković D, Stojiljković M , Krivokapić D. Komparacija anestetika propofola i tiopentona kod dijagnostičke laparoskopije. Anaesthesiol Jugoslav 1998;23(3-4):234-6.
60.	Đorđević B, Lončar-Stojiljković D, Stojiljković M , Krivokapić D. Propofol, etomidat i tiopenton: oporavak i neželjena dejstva. Anaesthesiol Jugoslav 1998;23(3-4):251-7.
61.	Đorđević B, Stojiljković MP , Mostić T, Vojvodić Lj, Lončar-Stojiljković D, Adamov A, Krivokapić D. Propofol i tiopenton kod elektivnog carskog reza: efekti na majku i novorođeno dete. Vojnosanit Pregl 1998 Nov-Dec; 55(6):601-4.
62.	Đorđević B, Stojiljković MP , Lončar-Stojiljković D, Krivokapić D. Kardiovaskularni efekti indukcione doze intravenskih anestetika propofola, etomidata i tiopentona. Vojnosanit Pregl 1999 Jan-Feb;56(1):15-9.
63.	Đorđević B, Stojiljković MP , Lončar-Stojiljković D, Krivokapić D, Adamov A. Neželjena dejstva registrovana posle induksijske doze intravenskih anestetika tiopentona, etomidata i propofola. Vojnosanit Pregl 1999 Mar-Apr;56(2):143-50.
64.	Stojiljković MP , Antonijević B. Prvo stoleće aspirina II. Od Hoffmannove sinteze do savremene primene u medicini. Arh Farm 2000;50(3-4):368-9.
65.	Jačević V, Stojiljković MP , Milovanović ZA, Milovanović RS. Strukturne i patomorfološke promene u organizmu ljudi i životinja za vreme T-2 toksikoze. Vojnosanit Pregl 2000;57(3):561-8.
66.	Stojiljković MP . Profilaksa trovanja somanom. Beograd: Zadužbina Andrejević, 1997.
67.	Stojiljković MP , Lončar-Stojiljković D, Đukić-Dejanović SM. Farmakoterapija bolesti zavisnosti. U: Đukić-Dejanović SM, Janković SM, urednici. Medikamentozna terapija u psihijatriji. Kragujevac: KBC Kragujevac, 1999.
68.	Jovanović D, Stojiljković MP . Karcinogenost, mutagenost i teratogenost lekova [referat po pozivu]. Zbornik radova VII kongresa veterinarara Jugoslavije sa međunarodnim učešćem I; 1998 Oct 27-29; Beograd. Beograd: Savez veterinarara Jugoslavije, 1998:325-32.
69.	Jokanović M, Maksimović M, Kilibarda V, Stojiljković MP , Jovanović Đ, Jovanović S. Biomarkers in toxicology. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1997;5(2):261-2.
70.	Stojiljković MP , Maksimović M, Kilibarda V, Jačević V, Pavlović N, Bošković B. Diversity of effects of bispyridinium oximes on neuromuscular impairment and diaphragm cholinesterase activity in rats sublethally intoxicated with carbamates. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1997;5(2):283-5.
71.	Stojiljković MP , Maksimović M, Jokanović M, Radonjić VB, Romanić S, Bošković B. Antidotal and biochemical effects of bispyridinium oximes HI-6 and HS-6 in rats acutely intoxicated with carbamates. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1997;5(2): 287-9.
72.	Stojiljković MP , Jačević V, Popović M, Kilibarda V, Bočarov-Stančić A, Milovanović SR. Protective effects of amifostine (WR-2721) on gastric mucosa in rats intoxicated with T-2 toxin. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1997;5(2):295-6.
73.	Stojiljković MP , Romanić S, Tadić V, Knežević DL, Kilibarda V, Radonjić VB. Effect of bispyridinium oxime HI-6 and diazepam on antidotal efficacy of atropine and aprophen in mice poisoned with carbaryl and carbofuran. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1997;5(2):299-300.

74.	Škrbić R, Stojiljković MP , Dobrić S, Stojisavljević-Šatara S, Babić-Đurić D, Nikolić J, Milovanović SR. Prophylactic effects of dimethyl sulphoxide on paraquat-induced nephrotoxicity in rats. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1997;5(2):303-4.
75.	Stojiljković MP , Škrbić R, N. Pavlović, S. Romanić. Nerve gases as means of chemical terrorism in Japan. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1997;5(4):371-83.
76.	Juranić Z, Stojiljković MP , Bočarov-Stančić A, Kilibarda V, Milovanović SR, Juranić I, Bjelogrić S, Vuletić N, Radulović S. T-2 toxin affects proliferation of three different neoplastic cell lines. J Exp Clin Cancer Res 1998;17(1):33-40.
77.	Jokanović M, Stepanović RM, Maksimović M, Kosanović M, Stojiljković MP . Modification of the rate of aging of diisopropylfluorophosphate-inhibited neuropathy target esterase of hen brain. Toxicol Lett 1998;95(1):93-101.
78.	Stojiljković MP . Sixth International Symposium on Protection against Chemical and Biological Warfare Agents. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1998 Summer;6(2):109-13.
79.	Antonijević B, Stojiljković MP , Maksimović M, Nedeljković M, Đukić M. Adamantane derivatives and oxime HI-6 in mice poisoned with soman. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1998 Winter;6(4): 747-50.
80.	Jačević V, Knežević M, Sinovec S, Jovanović M, Bočarov-Stančić A, Kilibarda V, Milovanović Z, Stojiljković M . Pathohistological changes in the small and large intestine of rats acutely intoxicated with T-2 toxin. Arch Oncol 2001 Mar;9 Suppl 1:40-1.
81.	Antonijević B, Maksimović M, Kilibarda V, Stojiljković MP , Nedeljković M, Milovanović ZA, Bokonjić D. Potential beneficial action of adamantanes in mice poisoned with soman. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 2001 Spring-Summer;9(1-2):13-20.
82.	Stojiljković MP , Jačević V, Bokonjić D, Kilibarda V, Bočarov-Stančić A, Milovanović ZA, Tadić V, Jovanović Đ. Attenuation of general toxic effect of T-2 toxin in rats treated with various formulations of methylprednisolone. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 2001 Spring-Summer;9(1-2):21-8.
83.	Stojiljković MP , Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM. Hemodynamic effects of lipids in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001 Jun;280(6):R1674-9.
84.	Lopes HF, Stojiljković MP , Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents. Am J Hypertens 2001 Oct;14(10):1032-7.
85.	Stojiljković MP , Maksimović M, Bokonjić D, Kilibarda V, Tadić V, Bošković B. Adamantanes versus carbamates as prophylactic agents in soman-poisoned rats. Proceedings of the 6th CBW Protection Symposium; 1998 May 10-15; Stockholm. Umea: NBC Defence Research Establishment, 1998:197-202.
86.	Vučinić S, Joksović D, Todorović V, Šegrt Z, Jović-Stošić J, Srnić D, Potrebić O, Đorđević D, Stojiljković MP . The role of National Poison Control Center in organisation and management of mass ammonia accident. Proceedings of the CBMTS - Industry II. The First World Congress on Chemical and Biological Terrorism. Dubrovnik, Croatia, April 21-27, 2001. p. 87-90.
87.	Antonijević B, Maksimović M, Stojiljković MP , Milovanović ZA, Đukić M. Antidotal efficacy and pharmacokinetics of HI-6 and trimedoxime in mice poisoned with soman or paraoxon. Proceedings of the CBMTS - Industry II. The First World Congress on Chemical and Biological Terrorism. Dubrovnik, Croatia, April 21-27, 2001. p. 239-45.
88.	Jovanović Đ, Milovanović ZA, Jačević V, Bočarov-Stančić A, Kilibarda V, Stojiljković MP . Biochemical effects of topical application and decontamination of T-2 toxin in rats. Proceedings of the CBMTS - Industry II. The First World Congress on Chemical and Biological Terrorism. Dubrovnik, Croatia, April 21-27, 2001. p. 295-9.
89.	Stojiljković MP , Pantelić D, Maksimović M. Tabun, sarin, soman and VX poisoning in rats: kinetics of inhibition of central and peripheral acetylcholinesterase, ageing, spontaneous and oxime-facilitated reactivation. VII International Symposium on Protection against Chemical and Biological Agents. Stockholm, Sweden June 15-19, 2001. p. 1-12.
90.	Djordjević B, Loncar- Stojiljković D , Ivanović D, Ivanović G, Stojiljković MP . Co-induction in ambulatory anaesthesia. Vojnosanit Pregl. 2002 Nov-Dec;59(6):609-14.
91.	Djordjević B, Stojiljković MP , Potpara T, Loncar- Stojiljković D , Vojvodić L. Successful resuscitation of a patient with prolonged tocolytic therapy and an emergency cesarean section. Vojnosanit Pregl. 2002 May-Jun;59(3):325-8.
92.	Stefanović D, Antonijević B, Bokonjić D, Stojiljković MP , Milovanović ZA, Nedeljković M. Influence of sodium bicarbonate and standard antidotes on acid-base status in rats poisoned with dichlorvos. Jugoslov Med Biochem 2004; 23(2): 165-170.

93.	Stojiljković MP , Zeljković J, Zivotić-Vanović M. From the history of the Military Medical Academy: VIII-Radiology, physical therapy, and pharmacy. <i>Vojnosanit Pregl</i> . 2005 Jun;62(6):495-501.
94.	Jokanović M, Stojiljković MP , Kosanović M, Škrbić R. Application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. <i>Iugoslav Physiol Pharmacol Acta</i> 2006;42(2):77-94.
95.	Dragojević-Simić V, Stojiljković MP , Stanulović M, Bosković B, Janković SM, Milovanović D. Clinical pharmacology in Serbia: the time for new challenges. <i>Vojnosanit Pregl</i> . 2007 Apr;64(4):257-63.
96.	Jačević VM, Bočarov-Stančić AS, Resanović RD, Đorđević SB, Bokonjić DR, Stojiljković MP . Basic mechanism of the cellular alterations in T-2 toxin poisoning: Influence on the choice and results of the therapy. <i>Zbornik Matice srpske za prirodne nauke</i> 2007; 113: 45-53.
97.	Stojiljković MP , editor. 4th European Summer School in Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vršac: Serbian Pharmacological Society and European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics; 2006. CD presentations. ISBN 86-7120-050-7.
98.	Stefanović D, Antonijević B, Bokonjić D, Milovanović ZA, Stojiljković MP , Nedeljković M. Application of response surface modeling for evaluation of the efficacy of obidoxime, atropine and sodium bicarbonate against dichlorvos poisoning in rats. Second International Conference on Rural Health & First International Conference on Occupational and Environmental Health in Mediterranean, South East, and Central European Countries 2004, May 26-29 2004, Belgrade, Serbia and Montenegro, Book of abstracts: 50.
99.	Jačević V, Milovanović Z, Bokonjić D, Stojiljković MP . The influence of methylprednisolone, nimesulide and N-acetylcysteine on hepatotoxicity in rats intoxicated by T-2 toxin: a comparative pathohistological study. 9. Kongres Toksikologa Srbije sa međunarodnim učesćem, Tara, Srbija, 27. septembar - 1. oktobar 2006, p. 172-3.
100.	Lopes HF, Stojiljković MP , Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. Moderate sodium restriction enhances the pressor response to hyperlipidemia in obese, hypertensive patients. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> . 2002 May-Jun;4(3):173-80.
101.	Obradović DI, Bokonjić DR, Savić MM, Andjelković DS, Ugresić ND, Stojiljković MP . GABA-benzodiazepine receptor complex in brain oxidative metabolism regulation. <i>Pharmacol Res</i> 2002;46(2):149-54.
102.	Stojiljković MP , Lopes HF, Zhang D, Morrow JD, Goodfriend TL, Egan BM. Increasing plasma fatty acids elevates F2-isoprostanes in humans: implications for the cardiovascular risk factor cluster. <i>J Hypertens</i> . 2002 Jun;20(6):1215-21.
103.	Lopes HF, Morrow JD, Stojiljković MP , Goodfriend TL, Egan BM. Acute hyperlipidemia increases oxidative stress more in African Americans than in white Americans. <i>Am J Hypertens</i> . 2003 May;16(5 Pt 1):331-6.
104.	Cowan FM, Broomfield CA, Stojiljković MP , Smith WJ. A review of multi-threat medical countermeasures against chemical warfare and terrorism. <i>Mil Med</i> 2004 Nov;169(11):850-5.
105.	Antonijević B, Bokonjić D, Stojiljković MP , Kilibarda V, Milovanović ZA, Nedeljković M, Maksimović M. Efficacy of trimesoxime in mice poisoned with dichlorvos, heptenophos and monocrotophos. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2005; 96(2): 111-117.
106.	Stefanović D, Antonijević B, Bokonjić D, Stojiljković MP , Milovanović ZA, Nedeljković M. Effect of sodium bicarbonate in rats acutely poisoned with dichlorvos. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2006;98(2):173-80.
107.	Jačević V, Zolotarevski L, Milosavljević I, Jelić Katarina, Resanović R, Bokonjić D, Stojiljković M . Influence of different glucocorticosteroid treatments regimens on pathohistological changes in hearts of rats poisoned with T-2 toxin. <i>Acta Vet</i> 2006; 56 (2-3): 243-57.
108.	Stojiljković MP , Jokanović M. The history boys: Miloš P Stojiljković and Milan Jokanović reaprise the medical lessons to be drawn from the 1994 and 1995 Aum Shinrikyo attacks in Japan. <i>NBC International</i> 2006 Autumn: 8-11.
109.	Jokanović M, Stojiljković MP . Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. <i>Eur J Pharmacol</i> . 2006 Dec 28;553(1-3):10-7.
110.	Stojiljković MP , Jokanović M. Pyridinium oximes: Rationale for their selection as causal antidotes against organophosphate poisonings and current solutions for auto-injectors. <i>Arh Hig Rada Toksikol</i> 2006 Dec;57(4):435-43.
111.	Jačević V, Bokonjić D, Stojiljković M , Resanović R, Bočarov-Stančić A, Kilibarda V, Popović N. Morphometric changes of cardiac mast cells in rats acutely poisoned by T-2 toxin. <i>Acta Vet</i> 2007; 57 (1): 47-57.

112.	Antonijević B, Stojiljković MP . Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. <i>Clin Med Res</i> 2007; 5(1): 71-82.
113.	Kastratović DA, Vasiljević ZM, Spasić MB, Perunić JP, Matić M, Blagojević DP, Mijalković DN, Antonijević NM, Marković SZ, Gojković-Bukarica L, Stojiljković MP , Lasica RM, Jones DR, Nikolić-Kokić AL. Carvedilol increases copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with acute myocardial infarction. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> . 2007 Aug;101(2):138-42.
114.	Nežić L, Škrbić R, Dobrić S, Stojiljković MP , Jačević V, Stoisavljević-Šatara S, Milovanović ZA, Stojaković N. Simvastatin and indomethacin have similar anti-inflammatory activity in a rat model of acute local inflammation. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2009, 104(3):185-91.
115.	Jačević V, Stojiljković M , Resanović R, Bočarov-Stančić A, Đorđević S, Vučinić S, Bokonjić D, Popović N. Gastroprotective effects of novel antidotal combination in rats acutely poisoning by T-toxin. <i>Acta Vet</i> 2008, <i>in press</i>
116.	Stojiljković MP , Milovanović ZA, Stefanović D, Kilibarda V, Antonijević B, Bokonjić D. Four-week-long tabun low-level exposure in rats. In: <i>Technology for Combating WMD Terrorism</i> . Stopa P, Orahovec Z, eds. Kluwer Academic Publishers, Netherland. 2004: 111-117.
117.	Stojiljković MP , Jakanović M. Aum Shinrikyo and terrorist use of nerve agents in Japan. In: <i>Medical Aspects of Chemical and Biological Terrorism - Chemical terrorism and traumatism</i> , Editors: Monov A, Dishovski C, Publishing House of the Union of Scientists in Bulgaria, Sofia, 2005, p.101-16.
118.	Jakanović M, Stojiljković MP . Biochemical mechanisms of biotransformation of organophosphorus compounds. In: <i>Medical Aspects of Chemical and Biological Terrorism - Chemical terrorism and traumatism</i> , Editors: Monov A, Dishovski C, Publishing House of the Union of Scientists in Bulgaria, Sofia, 2005, p.247-70.
119.	Antonijević B, Stojiljković MP , Bokonjić D, Vučinić S. Antidotski efekat kombinacija obidoksim/HI-6 i memantina kod miševa trovanih somanom, dihlorvosom ili heptenofosom. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2011;68(12):1033-40.
120.	Ivošević A, Miletić N, Vulović M, Vujković Z, Novaković-Bursać S, Četković SS, Škrbić R, Stojiljković MP . Mechanism and clinical importance of respiratory failure induced by anticholinesterases. <i>Ser J Exp Clin Res</i> 2017;1-1. DOI: 10.1515/SJECR-2016-0047 [review].
121.	Živanović-Mačuzić I, Vulović M, Vojinović R, Jovanović M, Radunović A, Milev B, Cvetković A, Stojiljković M , Milošević B, Ivošević A, Aksić M, Simović A, Jeremić D. The Böhler's angle in population of Central Serbia – a radiological study. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2016; Online First September 2016. DOI: 10.2298/VSP160419209Z.
122.	Lončar-Stojiljković D, Stojiljković MP , Golijanin R, Novaković-Bursać S, Škrbić R. Comparative postoperative analgesia with femoral nerve block “3-in-1” and with fascia iliaca compartment nerve block after hip alloarthoplasty. <i>Med Čas (Krag)</i> 2016;50(1):12-6.
123.	Verhaz A, Kezić Z, Stojiljković MP, Škrbić R. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in treatment of patients with chronic hepatitis C in the Republic of Srpska: A real-life study. <i>Scr Med</i> 2019;50(2):77-81.
124.	Simonović Babić J, Bojović K, Fabri M, Cvejić T, Svorcan P, Nožić D, Jovanović M, Škrbić R, Stojiljković MP, Mijailović Ž. Real-life data on the efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin in the patients with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection in Serbia. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2019 May;76(5):531-6.
125.	Stojiljković MP. Nerve agents: A clear and present danger to mankind. <i>Scr Med</i> 2019;50(3):109-111.
126.	Игић Р, Добрић С, Стојиљковић МП, Шкрбић Р. Научна истраживања и научна саопштења. Бања Лука: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, 2017.

127.	Nežić L, Škrbić R, Dobrić S, Stojiljković MP , Šatara SS, Milovanović ZA, Stojaković N. Effect of simvastatin on proinflammatory cytokines production during lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. <i>Gen Physiol Biophys</i> 2009;28:119-26.
128.	Škrbić R, Stojiljković MP , Četković SS, Dobrić S, Jeremić D, Vujović M. Naloxone antagonizes soman-induced central respiratory depression in rats. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2017;120(6):615-20.
129.	Stojiljković MP , Škrbić R, Jokanović M, Kilibarda V, Bokonjić D, Vulović M. Efficacy of antidotes and their combinations in the treatment of acute carbamate poisoning in rats. <i>Toxicology</i> 2018 Sep 1;408:113-124.
130.	Stojiljković MP , Škrbić R, Jokanović M, Bokonjić D, Kilibarda V, Vulović M. Prophylactic potential of memantine against soman poisoning in rats. <i>Toxicology</i> 2019 Mar 15;416:62-74.
131.	Škrbić R, Vujković Z, Stojiljković MP , Gajanin R, Bokonjić D, Komić J. Efficacy and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Alteplase Regimens in Patients with Acute Ischaemic Stroke. <i>Psychiatr Danub</i> 2019 Mar;31(Suppl 1):32-38.
132.	Jokanović M, Šegrt Z, Stojiljković MP , Ristić D, Kovač B. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy in man: clinical presentation, mechanisms and treatment. <i>Am J Rare Disord Diagn Ther</i> 2019 Sep;2(1):008-011.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Антидотски потенцијал новосинтетисаног оксима К-870 у поређењу са обидоксимом код тровања параоксоном у пацова

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Потреба за проналажењем ефикаснијег оксима, као једине каузалне терапије приликом тровања органофосфатима, један је од фокуса савремене токсикологије. У последњих пар деценија синтетисани су многобројни оксими, првенствено такозвани К-оксими, у покушају да се нађе ефикаснији антидот, јер је и даље смртност приликом тровања одређеним органофосфатима упркос терапији и до 20 %. Такође се трага за универзалним оксимом, који ће ефикасно штитити од свих органофосфатних једињења, а сам имати занемариву токсичност. До сада су урађена бројна истраживања, али ниједан од новосинтетисаних оксима није показао супериорност у односу на већ постојеће, „класичне“ оксими. Проналазак новог, потентног оксима би могао довести до његове примјене као стандардног антидота и производњу облика једињења које се може апликовати као ауто-инјектор. Такође, проналазак ефикаснијег оксима би могао смањити смртност приликом тровања органофосфатима, која је, упркос садашњој терапији и даље висока.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

Органофосфатна једињења су веома токсичне и широко распрострањене супстанце, које се првенствено користе као пестициди (многобројни, најзначајнији параоксон, паратион, хлорпирофос) (1). Такође, укључују и невне отрове, који спадају међу најтоксичније бојне отрове (сарин, соман, табун и VX) (2-4). Параоксон (*IUPAC: diethyl (4-nitrophenyl) phosphate*) је органофосфатни инхибитор ацетилхолинестеразе који се користи као пестицид. То је органофосфатни оксон и активни метаболит инсектицида паратиона. Параоксон је један од најпотентнијих инсектицида, посједује око 70% потентности сарина, па се сада ријетко користи као инсектицид због ризика од тровања људи и других животиња (5). Свјетска здравствена организација параоксон сврстава у класу Ia токсичних супстанци. Тровања органофосфатним пестицидима, често и са смртним исходом, било акцидентална, било намјерна, и даље су честа, нарочито у неразвијеним земљама и земљама у развоју (6,7). Са друге стране, иако су 192 земље потписале ковенцију о забрани развоја, производње и чувања хемијског оружја, повећан је интерес терористичких организација за токсичне хемикалије и хемијске бојне отрове (8). Токсичност органофосфати остварују првенствено иреверзибилно блокирајући ензим ацетилхолинестеразу (9). Органофосфати фосфорилишу серинску хидроксилну групу на активном мјесту ацетилхолинестеразе, стварајући са њом стабилну ковалентну везу. Фосфорилисана ацетилхолинестераза је инхибирана и за последицу има накупљање ацетилхолина у синаптичким пукотинама нерава и мишића, доводећи до претјеране стимулације холинергичких рецептора. Органофосфати могу да инхибишу и друге серинске естеразе. Органофосфати у организму најчешће хидролизују, а продукти се излучују урином и могу да послуже као биомаркери изложености одређеном органофосфату.

Токсични ефекти органофосфатних једињења се у зависности од времена јављања симптома дијеле у синдроме: акутна холинергичка криза, интермедијални синдром, органофосфатима индукована одложена неуропатија и хронично, органофосфатима индуковано неуропсихијатријско обољење (10,11). Симптоми који непосредно прате изложеност органофосфатима укључују знаке и симптоме као последицу: хиперстимулације мускаринских рецептора (брадикардија, бронхострикција, бронхореја, хипотензија, убрзан мотилитет цријева, абдоминални грчеви, миоза, хиперсаливација), хиперстимулације никотинских рецептора (хипертензија, тахикардија, фибрилација, фасцикулација, некроза попречно-пругасте мускулатуре) и хиперстимулације мускаринских и никотинских рецептора у централном нервном систему (тремор, некоординисаност покрета, конвулзије, централна депресија дисања, кома, смрт) (12-16). Смрт најчешће настаје као последица асфиксије.

Лијечење

Третман интоксикације органофосфатима се дијели на пре-експозициону и пост-експозициону терапију (17-18). У пре-експозиционој, профилактој, терапији се користе реверзибилни инхибитори ацетилхолинестеразе (физостигмин, пиридостигмин) и „чистачи“ (фосфодиестеразе, параоксоназе, рекомбинантна бутилхолинестераза). Прва група се веже за ензим, а друга за органофосфат (19-24).

Постекспозициона терапија особа које су већ интоксиране органофосфатима је симптоматска и каузална. Симптоматска терапија се заснива на употреби антихолинергичких лијекова (атропин) и антиконвулзивних лијекова (бензодиазепини) (25-29). Атропин даје антимускаринске ефекте у перифериним ткивима и дјелимично у централном нервном систему, али не може да поништи ефекте проузроковане никотинском хиперстимулацијом. Диазепам је најчешће кориштени антиконвулзив. Дјелује синергистички са атропином и значајно смањује смртност од тровања

органофосфатима.

Каузална терапија се заснива на употреби ацетилхолинестеразних реактиватора – оксима. Оксими реактивишу ацетилхолинестеразу, са већим или мањим ефектом у зависности од врсте органофосфата којим је особа затрована (30). У зависности од свог хемијског састава, они пролазе или не крвно-мождану баријеру и реактивишу ацетилхолинестеразу у мозгу (31-32). Педесетих година прошлог вијека је синтетисан први пиридинијумски оксим, пралидоксим (РАМ-2), убрзо након чега су синтетисани биспиридијумски оксими: тримедоксим (ТМВ-4), обидоксим (LüH-6), асоксим (НI-6) и НLö-7. Важан искорак представљали су такозвани К-оксими, названи по имену двојице чешких истраживача – Камила Куче и Камила Мусилека – који су се показали ефикасним против низа органофосфорних инхибитора ацетилхолинестеразе, међутим, упркос многобројним покушајима синтетисања потентнијих оксима, првосинтетисани оксими су и даље остали најнеефективнији међу оксимима (33-55). Оксими дјелују тако што уклањају фосфорилисани дио са активног мјеста ацетилхолинестеразе. Међутим, органофосфатима инхибисана ацетилхолинестераза може проћи кроз секундарну, спонтану реакцију деалкилације, доводећи до такозваног старења ензима, што за последицу има иреверзибилно инхибисан ензим који не може бити реактивисан оксимима. „Старење“ ензима представља велико ограничење оксимске терапије, а брзина старења ензима зависи од врсте органофосфата којим је организам интоксикован. Тако се за соман мјери у минутама (2,3 минуте), док се за већину пестицида мјери у данима. С обзиром да су оксими различито ефикасни за различите органофосфате, синтетисани су бројни оксими у покушају да се нађе универзални антидот, који је ефикасан против свих органофосфата, укључујући и нервне бојне отрове.

Литература:

1. Gupta, RC. Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds. Academic Press; New York: 2006.
2. Stojiljković MP. Nerve agents – a clear and present danger to mankind. *Scr Med* 2019;50(3):109-11.
3. Nepimova E, Kuca K. Chemical warfare agent NOVICHOK – mini-review of available data. *Food and Chemical Toxicology* 121 (2018); 343–350.
4. Worek F, Wille T, Koller M, Thiermann H. Toxicology of organophosphorus compounds in view of an increasing terrorist threat. *Arch Toxicol* 2016; 90:2131–2145.
5. World Health Organization. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification: 2009. Geneva: WHO, 2009.
6. Slavica V, Dubravko B, Milan J. Acute organophosphate poisoning: 17 years of experience of the National Poison Control Center in Serbia. *Toxicology* 2018;409:73-9.
7. Eddleston M. Novel Clinical Toxicology and Pharmacology of Organophosphorus Insecticide Self-Poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2019;59:341–60.
8. Rosman Y, Eisenkraft A, Milk N, Shiyovich A, Ophir N, Shrot S, Kreiss Y, Kassirer M. Lessons learned from the Syrian sarin attack: evaluation of a clinical syndrome through social media. *Ann Intern Med* 2014;160: 644–8.
9. King AM, Aaron CK. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 2015 Feb;33(1):133-51.
10. Chen Y. Organophosphate-induced brain damage: mechanisms, neuropsychiatric and neurological

consequences, and potential therapeutic strategies. *Neurotoxicology* 2012;33:391–400.

11. Jokanović M, Šegrt Z, Stojilković MP, Ristić D, Kovač B. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy in man: clinical presentation, mechanisms and treatment. *Am J Rare Disord Diagn Ther* 2019;2(1):008-011.

12. Škrbić R, Stojilković MP, Četković SS, Dobrić S, Jeremić D, Vulović M. Naloxone antagonizes soman-induced central respiratory depression in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017 Jun;120(6):615-20.

13. Krishnan JKS, Arun P, Appu AP, Vijayakumar N, Figueiredo TH, Braga MFM, Baskota S, Olsen CH, Farkas N, Dagata J, Frey WH 2nd, Moffett JR, Namboodiri AMA. Intranasal delivery of obidoxime to the brain prevents mortality and CNS damage from organophosphate poisoning. *Neurotoxicology* 2016 Mar;53:64-73.

14. Shrot S, Ramaty E, Biala Y, Bar-Klein G, Daninos M, Kamintsky L, Makarovsky I, Statlender L, Rosman Y, Krivoy A, Lavon O, Kassirer M, Friedman A, Yaari Y. Prevention of organophosphate-induced chronic epilepsy by early benzodiazepine treatment. *Toxicology* 2014; 323:19–25.

15. Deshpande LS, Carter DS, Phillips KF, Blair RE, Delorenzo RJ. Development of status epilepticus, sustained calcium elevations and neuronal injury in a rat survival model of lethal paraoxon intoxication. *Neurotoxicology* 2014; 44:17–26.

16. Hulse EJ, Davies JOJ, Simpson AJ, Sciuto AM, Eddleston M. Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. *Am J Resp Critical Care Med* 2014; 190:1342.

17. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371:597–607.

18. Iyer R, Iken B, Leon A. Developments in alternative treatments for organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* 2015 Mar 4;233(2):200-6.

19. Wille T, Worek F, Thiermann H. Catalytic bioscavengers in nerve agent poisoning: A promising approach? *Toxicology Letters* 2016; 244:143–148.

20. Chambers JE, Chambers HW, Funck KE, Meek EC, Pringle RB, Ross MK. Efficacy of novel phenoxyalkyl pyridinium oximes as brain-penetrating reactivators of cholinesterase inhibited by surrogates of sarin and VX. *Chem Biol Interact* 2016; 259(Pt B):154–159.

21. Kuca K, Karasova JZ, Soukup O, Kassa J, Novotna E, Sepsova V, Horova A, Pejchal J, Hrabínova M, Vodakova E, Jun D, Nepovimova E, Valis M, Musilek K. Development of small bisquaternary cholinesterase inhibitors as drugs for pre-treatment of nerveagent poisonings. *Drug Des Devel ther* 2018 Mar 9; 12:505-512.

22. Kovarik Z, Maček Hrvat N, Katalinić M, Sit RK, Paradyse A, Žunec S, Musilek K, Fokin VV, Taylor P, Radić Z. Catalytic soman scavenging by Y337A/F338A acetylcholinesterase mutant assisted with novel site-directed aldoximes. *Chem Res Toxicol* 2015; 28:1036–1044.

23. Kassa J, Korábečný J, Nepovimová E. The Evaluation of Benefit of Newly Prepared Reversible Inhibitors of Acetylcholinesterase and Commonly Used Pyridostigmine as Pharmacological Pretreatment of Soman-Poisoned Mice. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2017;60(1):37-43.

24. Myhrer T, Aas P. Pretreatment and prophylaxis against nerve agent poisoning: Are undesirable behavioral side effects unavoidable? *Neurosci Biobehav Rev* 2016 Dec;71:657-670.

25. Vanova N, Pejchal J, Herman D, Dlabkova A, Jun D. Oxidative stress in organophosphate poisoning:

role of standard antidotal therapy. *J Appl Toxicol* 2018 Aug;38(8):1058-1070.

26. Giyanwani PR, Zubair U, Salam O, Zubair Z. Respiratory Failure Following Organophosphate Poisoning: A Literature Review. *Cureus* 2017 Sep; 9(9): e1651. Published online 2017 Sep 3. doi: 10.7759/cureus.1651

27. Reddy SD, Reddy DS. Midazolam as an anticonvulsant antidote for organophosphate intoxication--A pharmacotherapeutic appraisal. *Epilepsia* 2015 Jun;56(6):813-21.

28. Gupta VK, Sharma B. Alleviation of Acute Poisoning of Organophosphates in Humans. Review. *Anatomy Physiol Biochem Int J* 2016 Oct;1(2):555558.

29. Pouliota W, Bealera L, Roacha B, Dudeka FE. A rodent model of human organophosphate exposure producing status epilepticus and neuropathology. *Neurotoxicology* 2016 Sep; 56:196-203.

30. Jokanović M. Pyridinium Oximes in the Treatment of Poisoning with Organophosphorus Compounds. In: Gupta R. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents* San Diego: Elsevier 2015; 1057-1070.

31. Wilhelm CM, Snider TH, Babin MC, Jett DA, Platoff GE Jr, Yeung DT. A comprehensive evaluation of the efficacy of leading oxime therapies in guinea pigs exposed to organophosphorus chemical warfare agents or pesticides. *Tox Appl Pharmacol* 2014; 281:254-265.

32. Kalász H, Nurulain SM, Veress G, Antus S, Darvas F, Adeghate E, Adem A, Hashemi F, Tekes K. Mini review on blood-brain barrier penetration of pyridinium aldoximes. *J Appl Toxicol* 2015;35:116-23.

33. Antonijevic E, Musilek K, Kuca K, Djukic-Cosic D, Vucinic S, Antonijevic B. Therapeutic and reactivating efficacy of oximes K027 and K203 against a direct acetylcholinesterase inhibitor. *Neurotoxicology* 2016;55:33-9.

34. Kassa J, Misik J, Hatlapatkova J, Zdarova Karasova J, Sepsova V, Caisberger F, Pejchal J. The evaluation of the reactivating and neuroprotective efficacy of two newly prepared Bispyridinium oximes (K305, K307) in Tabun-poisoned rats-a comparison with Trimedoxime and the oxime K203. *Molecules* 2017;22:1152.

35. Kassa J, Sepsova V, Matouskova L, Horova A, Musilek K. A comparison of the reactivating and therapeutic efficacy of two novel bispyridinium oximes (K727, K733) with the oxime HI-6 and obidoxime in sarin-poisoned rats and mice. *Toxicol Mech Methods* 2015a;25:229-33.

36. Kassa J, Sepsova V, Tumova M, Horova A, Musilek K. A comparison of the reactivating and therapeutic efficacy of two newly developed oximes (k727 and k733) with oxime k203 and trimedoxime in tabun-poisoned rats and mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015b;116:367-71.

37. Kuca K, Hrabnova M, Jun D, Musilek K, Penhaker M, Krejcar O, Soukup O. Universality of oxime K203 for reactivation of nerve agent-inhibited AChE. *Med Chem* 2015;11:683-6.

38. Worek F, Aurbek N, Thiermann H. Reactivation of organophosphateinhibited human AChE by combinations of obidoxime and HI 6 in vitro. *J Chem Biol Interact.* 2016 Nov 25;259(Pt B):148-153.

39. Kovalevsky A, Blumenthal DK, Cheng X, Taylor P, Radic Z. Limitations in current acetylcholinesterase structure-based design of oxime antidotes for organophosphate poisoning. *Ann NY Acad Sci* 2016;

40. Gorecki L, Korabecny J, Musilek K, Malinak D, Nepovimova E, Dolezal R, Jun D, Soukup O, Kuci K. SAR study to find optimal cholinesterase reactivator against organophosphorus nerve agents and pesticides. *Arch Toxicol* 2016; 90:2831-2859.

41. Giacoppo JOS, França TCC, Kuca K, da Cunha EFF, Abagyan R, Mancini DT, Ramalho TC. Molecular modeling and in vitro reactivation study between the oxime BI-6 and acetylcholinesterase inhibited by different nerve agents. *J Biomol Struct Dyn* 2015;33:2048–58.
42. Nepovimova E, Korabecny J, Dolezal R, Nguyen TD, Jun D, Soukup O, Pasdiorova M, Jost P, Muckova L, Malinak D, Gorecki L, Musilek K, Kuca K. A 7-methoxytacrine–4-pyridinealdoxime hybrid as a novel prophylactic agent with reactivation properties in organophosphate. *Toxicol res* 2016;4(5):1012–6.
43. Macek Hrvat N, Zunec S, Taylor P, Radic Z, Kovarik Z. HI-6 assisted catalytic scavenging of VX by acetylcholinesterase choline binding site mutants. *Chem Biol Interact* 2016 Nov 25;259(Pt B):148-153.
44. Caisberger F, Pejchal J, Misik J, Kassa J, Valis M, Kuca K. The benefit of combinations of oximes for the ability of antidotal treatment to counteract sarin-induced brain damage in rats. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018 Jun 28; 19(1):35.
45. Moyer RA, McGarry KG, Babin MC, Platoff Jr GE, Jett DA, Yeung DT. Kinetic analysis of oxime-assisted reactivation of human, guinea pig and rat acetylcholinesterase inhibited by the organophosphorus pesticide metabolite phorate oxon (PHO). *Pestic Biochem Physiol* 2018 Feb; 145: 93–99.
46. Stojiljković MP, Škrbić R, Jokanović M, Kilibarda V, Bokonjić D, Vulović M. Efficacy of antidotes and their combinations in the treatment of acute carbamate poisoning in rats. *Toxicology* 2018 Sep 1;408:113-124.
47. Kuca K, Musilek K, Jun D, Zdarova-Karasova J, Nepovimova E, Soukup O, Hrabnova M, Mikler J, Franca TCC, Da Cunha EFF, De Castro AA, Valis M, Ramalho TC. A newly developed oxime K203 is the most effective reactivator of tabun-inhibited acetylcholinesterase. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018 Feb 21;19(1):8.
48. Antonijevic E, Musilek K, Kuca K, Djukic-Cosic D, Curcic M, Miladinovic DC, Bulat Z, Antonijevic B. Dose-response modeling of reactivating potency of oximes K027 and K203 against a direct acetylcholinesterase inhibitor in rat erythrocytes. *Food Chem Toxicol* 2018 Sep 1;121:224-230.
49. Antonijevic E, Kotur-Stevuljevic J, Musilek K, Kosvancova A, Kuca K, Djukic-Cosic D, Spasojevic-Kalimanovska V, Antonijevic B. Effect of six oximes on acutely anticholinesterase inhibitor-induced oxidative stress in rat plasma and brain. *Arch Toxicol* 2018 Feb;92(2):745-757.
50. Kuca K, Jun D, Junova L, Musilek K, Hrabnova M, da Silva JAV, Ramalho TC, Valko M, Wu Q, Nepovimova E, França TCC. Synthesis, biological evaluation and docking studies of novel bisquaternary aldoxime reactivators on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibited by paraoxon. *Molecules* 2018 May 7;23(5).
51. Malinak D, Nepovimova E, Jun D, Musilek K, Kuca K. Novel Group of AChE Reactivators-Synthesis, In Vitro Reactivation and Molecular Docking Study. *Molecules* 2018 Sep 7;23(9).
52. de Paula RL, de Almeida JSFD, Cavalcante SFA, Gonçalves AS, Simas ABC, Franca TCC, Valis M, Kuca K, Nepovimova E, Granjeiro JM. Molecular Modeling and In Vitro Studies of a Neutral Oxime as a Potential Reactivator for Acetylcholinesterase Inhibited by Paraoxon. *Molecules* 2018;23(11). pii: E2954. doi: 10.3390/molecules23112954.
53. Kuca K, Hrabnova M, Jun D, Musilek K, Penhaker M, Krejcar O, Soukup O. Universality of oxime K203 for reactivation of nerve agent-inhibited AChE. *Med Chem* 2015;11:683–6.
54. Zorbaz T, Malinak D, Kuca K, Musilek K, Kovarik Z. Butyrylcholinesterase inhibited by nerve agents is efficiently reactivated with chlorinated pyridinium oximes. *Chem Biol Interact* 2019;307:16-20.

55. Žunec S, et al. Comparative determination of the efficacy of bispyridinium oximes in paraoxon poisoning. *Arh Hig Rada Toksikol* 2015;66:129-134.
56. Litchfield JT Jr, Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 1949 Jun;96(2):99-113.
57. Ellman GL, Curtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1961(7); 88–95.
58. Wilhelm K. Determination of human plasma cholinesterase activity by adapted Ellman's method. *Arh Hig Rada Toksikol* 1968; 19, 199–207
59. Augustinsson KB. Determination of activity of cholinesterase. In: *Analysis of biogenic amines and their related enzymes*. Ed. D. Glick. John Wiley & Sons, London, 1971; pp. 217–273.
60. Cetkovic S, Boskovic B. Phrenic nerve-diaphragm preparation in situ for studying the detoxification of soman in the rat liver. *J Pharmacol Methods* 1988 May; 19(1):31-7.
61. Worek F, Thiermann H, Wille T. Oximes in organophosphate poisoning: 60 years of hope and despair. *Chemico-biological interactions* 2016; 259:93–98.
62. Snider TH, Wilhelm CM, Babin MC, Platoff GE Jr, Yeung DT. Assessing the therapeutic efficacy of oxime therapies against percutaneous organophosphorus pesticide and nerve agent challenges in the Hartley guinea pig. *The Journal of toxicological sciences* 2015; 40:759–775.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

Циљеви истраживања:

- Утврдити токсичност оксима К-870 и обидоксима.
- Утврдити постоји ли орган-специфична токсичност оксима К-870 и обидоксима
- Утврдити у којој мјери доза обидоксима утиче на хематолошке, биохемијске и патохистолошке параметре циљаних органа
- Утврдити специфичност оштећења циљаних органа помоћу патохистолошких анализа, електронске микроскопије, макроанатомских промјена истих
- Утврдити заштитни индекс оксима К-870 и обидоксима приликом тровања параоксоном, као монотерапије и у комбинацији са атропином и атропином и диазепамом.
- Упоредити заштитни индекс оксима К-870 и обидоксима приликом тровања параоксоном (као монотерапије и у комбинацији са атропином и атропином и диазепамом).
- Упоредити утицај оксима К-870 и обидоксима на временски профил активности ацетилхолинестеразе приликом тровања високом сублеталном дозом параоксона.
- Утврдити ефекат терапије оксима К-870 и обидоксима на неуромускуларну трансмисију у препарацији *n. phrenicus* – дијафрагма пацова *in situ* након примене високе сублеталне дозе параоксона.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

- Оксим К-870 и боље од обидоксима смањује смртност код тровања параоксоном код пацова.
- Оксим К-870 има значајан заштитни индекс код тровања параоксоном, који је потенциран истовременом примјеном атропина и диазепама.
- Оксим К-870 значајно реактивише ацетилхолинестеразу после тровања високом сублеталном дозом параоксона код пацова.
- Оксим К-870 значајно поправља неуромускуларну трансмисију после тровања високом сублеталном дозом параоксона код пацова.
- Оксим К-870 има већи антидотски потенцијал од обидоксима.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Значајан антидотски потенцијал оксима К-870.

Бољи антидотски одговор приликом давања максималне толерабилне дозе оксима у односу на до сада примјењиване арбитрарне дозе (еквимоларне или 5 % LD₅₀ или 20 % LD₅₀).

Увид у којој мјери доза оксима утиче на токсично оштећење појединих органа.

Боље разумијевање структурних оштећења органа као последице терапије оксимима.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос?

ДА

НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

Прва фаза: Одређивање LD₅₀ за параоксон, обидоксим и оксим К-870; трајање: мјесец дана.

Друга фаза: Одређивање заштитног индекса појединачних антидота и њихових комбинација; трајање: два мјесеца.

Трећа фаза: Биохемијски ефекти – временски профил ацетилхолинестеразе без и са терапијом оксимима; трајање: три мјесеца.

Четврта фаза: Патохистолошке анализе узорака циљних органа пацова; трајање: три мјесеца.

Пета фаза: Испитивање неуромускуларне трансмисије на препарацији *n. phrenicus*-дијафрагма *in situ*; трајање: четири мјесеца.

Шеста фаза: Статистичка обрада резултата и писање рада; трајање: три мјесеца.

Седма фаза: Статистичка обрада резултата и писање докторске дисертације: три мјесеца.

Укупно трајање истраживања: шеснаест мјесеци.

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Истраживање је осмишљено као експериментална студија на животињама. Студија ће се спроводити на пацовима соја Wistar старости 3-4 седмице и тјелесне масе 180-220 грама. Животиње ће бити аклиматизоване најмање 7 дана прије интервенције и добијаће храну и воду *ad libitum*. Животиње ће бити држане у кавезима од плексигласа са жичаним поклопцем, 5 пацова по кавезу, уз измјену периода свјетлости и таме у 08:00 и 20:00 часова, на собној температури од $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и при влажности ваздуха од 45-64 %. Експеримент ће се одвијати уз поштовање одредби Правилника о чувању, начину његе, поступању и лишавању живота експерименталних животиња, као и о садржини и начину вођења евиденције о држању и спровођењу експеримента на животињама и након добијања сагласности Етичког одбора за заштиту добробити експерименталних животиња Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци.

У првој фази истраживања ће се утврдити средња летална доза (LD_{50}) параоксона. Након тога ће се утврдити LD_{50} оксима К-870 (4-карбамоил-1-[(2Е)-4-{3,5-дихлороо-4-[(хидроксиимино)метил]пиридинијум-1-ил}бут-2-ен-1-ил]пиридинијум дибромид) и обидоксима [1,3-бис(4-хидроксииминометилпиридинијум)-2-оксапропан хлорид]. Примјењиваће се "up-and-down" метода, а група ће за сваки дозни ниво бројати 5 животиња. LD_{50} вриједности биће израчунаване методом Личфилда и Вилкоксона (1949) (56).

У другој фази истраживања ће се утврдити заштитни индекс (*Protective Ratio - PR*), против тровања параоксоном појединачно атропина, диазепам, оксима К-870, обидоксима, затим комбинације атропина и диазепам, атропина и оксима К-870, атропина и обидоксима, атропина, обидоксима и диазепам и атропина, оксима К-870 и диазепам. Заштитни индекс представља количник LD_{50} параоксона код пацова трованих параоксоном и лијечених антидотима и LD_{50} код пацова само трованих параоксоном. Атропин ће се давати у дози 10 mg/kg *ip*. Доза диазепам биће: 2.5 mg/kg *ip*. Оксими (обидоксим и К-870) ће се давати у максималној толерабилној дози (МТД) коју утврдимо у првој фази истраживања, која представља максималну дозу оксима који не изазива токсичне ефекте.

Након 24 часа од апликације оксима К-870, преживјели пацови ће се жртвовати, а биолошки материјал узети за даље анализе. Узеће се артеријска крв за хематолошке анализе и биохемијске анализе (комплетна крвна слика, вриједности глукозе у крви, липидни статус, хепатограм – аспартат-аминотраснфераза (АСТ), аланин-аминотраснфераза (АЛТ), гама-глутамил-транспептидаза (γ -ГТ), лактат-дехидрогеназа (ЛДХ), билирубин (укупни/директни); панкреасна амилаза, липаза, уреа, креатинин, укупни протеини у плазми, албумини у плазми, електролити, артеријска гасна анализа, рН, осмоларност, креатин-киназа (ЦК), креатин-киназа - изоензим МБ (ЦК-МБ), кардиолошки тропонин И и Т, скелетни тропонин И. Потом ће се макроанатомски анализирати циљани органи: мозак, срце, јетра, бубрези, дијафрагма, скелетни мишићи (*musculus soleus*, *musculus extensor digitorum longus*). Затим ће се патохистолошки и помоћу електронске микроскопије анализирати наведени органи.

У трећој фази испитиваће се биохемијски ефекти оксима К-870 и обидоксима праћењем временских профила активности ацетилхолинестеразе после тровања параоксоном. Једна

група животиња ће се третирати само са 0,75 LD₅₀ параоксона, док ће се другима након третирања параоксином ординирати и МТД оксима К-870 или обидоксима. Пацови ће потом бити анестезирани етером и декапитирани и искрвављени и у правилним временским размацима (у временама 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 480 минута и после 24 часа) би се мјерила активност ацетилхолинестеразе у мозгу, дијафрагми и еритроцитима пацова. Дијафрагма и мозак би се уклонили и хомогенизовали у изотоничном раствору. Активност ацетилхолинестеразе у мозгу и дијафрагми би се мјерила спектрофотометријски (57, 58), док би се активност ацетилхолинестеразе у еритроцитима одређивала титриметријски (59) користећи ацетилхолин јодид као супстрат. У четвртој фази би се испитивао утицај оксима на периферни нервни систем препаратацијом *nervus phrenicus*-а *in situ* методом по Ћетојевићу и Бошковићу (1988) (60). Након што се животиња анестезира уретаном [1.25 g/kg (5 ml/kg 25%-тног воденог раствора уретана) *ip*] и изврши препаратација дијафрагме и *nervus phrenicus*-а, у једној групи би се пратила амплитуда и дужина трајања контракција код животиња третираних само са 0,75 LD₅₀ параоксона, а у другим исти параметри код животиња третираних са 0,75 LD₅₀ параоксона и МТД обидоксима, односно 0,75 LD₅₀ параоксона и МТД оксима К870.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Центар за биомедицинска истраживања, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Услови за експериментални рад су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.10 Методе обраде података

Приликом статистичке обраде података користиће се методе дескриптивне статистике и параметарске, односно непараметарске статистике у зависности од равномјерности дистрибуције података. За одређивање LD₅₀ и заштитних индекса користиће се метода Litchfield and Wilcoxon (1949), за поређење активности АСhЕ у времену – двофакторска анализа варијансе, за поређење појединачних вриједности, ако су двије варијабле: t-тест/Mann Whitney U тест, а ако их има више: једнофакторска анализа варијансе/Kruskal-Wallis тест.

Статистички значајним ће се сматрати резултати тестова за које је $p < 0,05$.

Добијени подаци ће бити обрађени кориштењем програмског софтвера *IMB SPSS Statistics*.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобра	<u>ДА</u>	НЕ

Образложење (до 500 карактера):

На основу детаљне анализе пријаве теме докторске дисертације, биографије и библиографије кандидата Жане Максимовић, доктора медицине, закључујемо да кандидат испуњава све прописане услове који су неопходни за одобрење и израду теме докторске дисертације сходно важећим прописима Закона о високом образовању и Статута Универзитета у Бањој Луци.

Кандидат је показао способност да на јасан начин дефинише проблеме и циљеве истраживања, те да влада дизајном истраживања као и избором методологије научно-истраживачког рада. Предложена тема: „Антидотски потенцијал новосинтетисаног оксима К-870 у поређењу са обидоксимом код тровања параоксоном у пацова“ до сада никада није рађена, врло је актуелна и занимљива како са научног, тако и са стручног аспекта.

Комисија такође оцјењује да предложени ментор Проф. др Милош П. Стојиљковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци испуњава све неопходне услове за менторство.

Чланови комисије упућују позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Бањој Луци са приједлогом да се тема прихвати и одобри даља израда докторске дисертације.

Датум: септембар, 2020.

Проф. др Ранко Шкрбић, редовни професор,
ужа научна област фармакологија и
токсикологија; Предсједник комисије

Проф. др Свјетлана Стоисављевић Шатара,
редовни професор, ужа научна област
фармакологија и токсикологија; члан

Проф. др Велибор Васовић, редовни професор,
ужа научна област фармакологија и
токсикологија; члан