

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип



# УНИВЕРЗИТЕТСКИ БИЛТЕН

ноември 2023 година  
Штип

Број 332, 1 ноември 2023 година

СОДРЖИНА

РЕЦЕНЗИЈА НА РАКОПИСОТ „МЕНАџМЕНТ НА НАСТАНИ“ ОД ВОНРЕДЕН ПРОФЕСОР Д-Р ОЛИВЕР ФИЛИПОСКИ, ФАКУЛТЕТ ЗА ТУРИЗАМ И БИЗНИС ЛОГИСТИКА, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ВО ШТИП .....	3
РЕЦЕНЗИЈА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ФИЗИБИЛИТИ СТУДИЈА ЗА ВОСПОСТАВУВАЊЕ НА ПРОИЗВОДСТВО НА <sup>64</sup> SU И <sup>89</sup> Zr РАДИОИЗОТОПИ И РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ“ ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП .....	6
РЕЦЕНЗИЈА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ВОВЕДУВАЊЕ НА НОВА МЕТОДОЛОГИЈА ЗА СИНТЕЗА И КОНТРОЛА НА КВАЛИТЕТ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИКОТ [18F] ФЛУОРОМИСНИДАЗОЛ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП .....	11
ПРЕГЛЕД НА ПРИФАТЕНИ ТЕМИ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКИ ТРУДОВИ ОД НАСТАВНО- НАУЧНИОТ СОВЕТ НА ДОКТОРСКИ СТУДИИ НА КАМПУС 3 .....	16
ПРЕГЛЕД НА НАСЛОВИНА ТЕМИ ЗА ИЗРАБОТКА НА МАГИСТЕРСКИ И СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУДОВИ ОДОБРЕНИ ОД НАСТАВНО-НАУЧНИОТ СОВЕТ НА ЕДИНИЦАТА .....	16

Издавач:

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

Главен и одговорен уредник: проф. д-р Дејан Мираковски  
Уредници: проф. д-р Мишко Џидров, м-р Ристо Костуранов  
Уредник на издавачка продукција: проф. д-р Лилјана Колева Гудева  
Техничко уредување: м-р Влатко Јовановски дипл.инж.  
Лектор: Даница Гавриловска-Атанасовска  
Печати: Печатница „2- Август“ - Штип  
ISSN: 1857- 8497

**РЕЦЕНЗИЈА  
НА РАКОПИСОТ „МЕНАЏМЕНТ НА НАСТАНИ”  
ОД ВОНРЕДЕН ПРОФЕСОР Д-Р ОЛИВЕР ФИЛИПОСКИ,  
ФАКУЛТЕТ ЗА ТУРИЗАМ И БИЗНИС ЛОГИСТИКА,  
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” ВО ШТИП**

Врз основа на одредбите од Статутот и Правилникот за единствените основи за остварување на издавачката дејност на Универзитет „Гоце Делчев” во Штип, како и Одлуката бр. 2102-143/10 од 295. редовна седница на Наставно-научниот совет на Факултет за туризам и бизнис логистика, одржана на 20.9.2023 година, избрана е Рецензентска комисија во состав:

- д-р Дејан Методијески, редовен професор, Факултет за туризам и бизнис логистика;
- д-р Владимир Китанов, вонреден професор, Факултет за туризам и бизнис логистика

за изготвување на извештај, рецензија на приложениот ракопис „МЕНАЏМЕНТ НА НАСТАНИ” од **авторот вонреден професор д-р Оливер Филипоски**, наменет за студентите на прв циклус студии на Факултет за туризам и бизнис логистика на Универзитет „Гоце Делчев” во Штип.

По прегледот на ракописот, Комисијата до Наставно-научниот совет на Факултет за туризам и бизнис логистика го поднесува следниов

**ИЗВЕШТАЈ**

Извештајот на рецензијата ги содржи следниве податоци:

**Општи податоци за ракописот:** Оваа книга е од областа на туризмот. Се состои од 15 поглавја, што е во согласност со Наставниот план и програмата на Факултетот за туризам и бизнис логистика. Предметот Менаџмент на настани, за којшто е наменета книгата, е задолжителен предмет за прв циклус на студии на насоката Хотелско-ресторански менаџмент во четврта година и изборен на насоката Туризам и угостителство во трета година. Книгата ќе претставува основна литература во изучување на предметната програма од горенаведената наставна дисциплина. Материјалот во ракопис за книгата е изложен концизно, прегледно со слики и табели со што ќе биде лесно разбирлив и совладлив од страна на студентите за кои е наменет.

**Податоци за обемот на ракописот:** Книгата има вкупно 281 страници и е предадена за рецензија, средена во А4 формат. Обемот на ракописот на книгата „Менаџмент на настани” по содржина ги задоволува критериумите според бројот на часови и според одредбите од Правилникот за единствените основи за остварување на издавачката дејност на Универзитет „Гоце Делчев” во Штип.

**Краток опис на содржината:** Ракописот на книгата „Менаџмент на настани” опфаќа 15 поглавја во кои се разработени следниве поглавја: Дефинирање, видови и значење на настаните, Значење на настаните за развој на туризмот, Манифестациски туризам, Менаџмент на настани, Процес на менаџмент на настани, Подготовка на содржината на програмата на настанот, Услуги кои се користат за организација на настани, Планирање буџет за организација на настан, Договори за организација на настан, Комуницирање со учесниците во настанот, Промотивни активности поврзани со настан, Квалитет на услугите содржани во настанот, Безбедносни мерки за организација на настан, Методи за испитување на учесниците во настанот и Трендови и перспективи за развој на настаните.

Во првото поглавје *Дефинирање, видови и значење на настаните*, разработен е поим и дефинирање на настаните, социјални, културни, економски и политички влијанија на настаните, историски развој на настаните и поделба на настаните според содржина, континуитет на организацијата, бројот на учесници, територијалниот опфат и временскиот период на одржување.

Во второто поглавје *Значење на настаните за развој на туризмот*, обработени се настаните како туристички производ, туризмот и настаните, настаните како туристички производ, настаните како мотив за вклучување во туристичките движења, организација на настаните во туристичкиот систем, промоција на туристичката дестинација преку организација на настани, влијанието на настаните во креирањето на туристичката понуда во дестинацијата, мултипликативен ефект на настаните во туристичката дестинација, позитивни и негативни влијанија на настаните во туристичката дестинација, балансирање на ефектите и односот на државата и настаните.

Третото поглавје *Манифестациски туризам* ги опфаќа темите за развој на манифестацискиот туризам, поим и карактеристики на манифестацискиот туризам, клучни компоненти на манифестацискиот туризам, манифестацискиот туризам и останатата туристичка понуда на дестинацијата, валоризација на манифестацискиот туризам, промоција на манифестацискиот туризам и процес на планирање на стратегија за развој на манифестациски туризам.

Четвртото поглавје *Менаџмент на настани*, ги разработува фазите во процесот на организација на настаните, фактори кои влијаат врз организацијата на настаните и учесниците во процесот на организација на настаните.

Петтото поглавје *Процес на менаџмент на настани* ги обработува фазите во процесот на менаџмент на настани, и тоа: воведната фаза, фаза на стратешко планирање (визија, мисија, цели, анализа и стратегија), фаза на оперативно планирање, фаза на имплементација и фаза на евалуација. Исто така е разработен и креирањето на акциски план за настани.

Шестото поглавје *Подготовка на содржината на програмата на настанот* ги опфаќа темите: цели за подготовка и планирање на настани, дефинирање на опфатот на настанот и подготовка на временска рамка за настан, организациска структура за настан и човечки ресурси во организација на настаните.

Во седмото поглавје *Услуги кои се користат за организација на настани*, разработени се темите во однос на определување на потребен простор за одржување на настани, избор на храна и послужување за настан, неопходна опрема и технологија за организација на настан и дополнителни услуги во организација на настани.

Во осмото поглавје *Планирање буџет за организација на настан* обработено е планирањето на буџет за настан, калкулација на буџетски ставки и пресметка на трошоци за организација на настани.

Деветтото поглавје *Договори за организација на настан* ги разработува темите за примање на барања за организација на настани, комуникација со барателите за организација на настани, анализа на барања за организација на настани, понуда за настан, изработка на понуда, составување на договор за организација на настан, составување на договор за доставувачите на услуги и составување на договор за спонзорите.

Во десеттото поглавје *Комуницирање со учесниците во настанот*, опфатена е комуникација на настан, значење на комуникацијата во одржување на настан, видови на комуникација со учесниците во настан, видови на комуникација со доставувачите на услуги за настан, комуникација со медиуми и комуникација по завршување на настан.

Единаесеттото поглавје *Промотивни активности поврзани со настан* ги разработува темите за промоција на настан во медиуми, промотивни кампањи за настани и промоција на настани преку интернет и социјални медиуми.

Дванаесеттото поглавје *Квалитет на услугите содржани во настанот* содржи теми за начини на контрола на храна и пијалаци за настан, контрола на технологија и опрема на настан, контрола на дополнителни услуги за настан и контрола на локација за настан.

Тринаесеттото поглавје *Безбедносни мерки за организација на настан* ги разработува темите од областа на безбедноста во организација на настани како што се: сигурност при организација на настани, опасности поврзани со настаните, обрнување внимание на публиката, безбедност при одржување на настани и медицински и услуги за итни случаи за настани.

Четиринаесеттото поглавје *Методи за испитување на учесниците во настанот* ги разработува темите методи за испитување на учесниците во настанот (набљудување, интервју, анкета), изработка на анкетен прашалник за учесници во настан, спроведување на анкета, анализа на анкетен прашалник од настан и препораки за подобрување на настанот.

И во петнаесеттото поглавје *Трендови и перспективи за развој на настаните* е обработена литература за трендовите за развој на настаните во светот, влијание на манифестацискиот туризам врз развојот на туристичката дестинација, можноста за диференцирање препознатливи производи во склоп на манифестацискиот туризам во Република Северна Македонија, портфолио на манифестации во Република Северна Македонија, стратегии за развој на настаните во функција на туризмот и перспективи за развој на манифестациски туризам во Република Северна Македонија.

На крајот, од ракописот е дадена користената литература и интернет страни, каде што се наведени сите наслови цитирани во материјалот, предмет на оваа книга.

## ЗАКЛУЧОК

Според гореизнесеното, рецензентите констатираа дека поднесенiot ракопис за книгата „Менаџмент на настани“ од вонреден професор д-р Оливер Филипошки опфаќа научни, стручни и наставни содржини според наставната програма за овој предмет. Материјалот е квалитетно обработен и систематизиран, а ракописот е напишан на јасно разбирлив стил и на ниво достапно и разбирливо за студентите.

Книгата ќе придонесе студентите на поедноставен начин да ја совладаат оваа значајна материја од областа на туризмот, која е целосно во согласност со наставната програма на соодветната дисциплина што се слуша во насоката Хотелско-ресторански менаџмент во четврта година и изборен на насоката Туризам и угостителство во трета година.

Со задоволство му препорачуваме на Наставно-научниот совет на Факултетот за туризам и бизнис логистика да го прифати позитивно рецензиранiot ракопис за книгата „Менаџмент на настани“, поднесен од вонреден професор, д-р Оливер Филипошки, како основна книга и да одобри негово користење според Правилникот за издавачка дејност на Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип.

## РЕЦЕНЗЕНТИ

Д-р Дејан Методијески, редовен професор, с.р.

Д-р Владимир Китанов, вонреден професор, с.р.

**РЕЦЕНЗИЈА**  
**НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ**  
**„ФИЗИБИЛИТИ СТУДИЈА ЗА ВОСПОСТАВУВАЊЕ НА ПРОИЗВОДСТВО**  
**НА  $^{64}\text{Cu}$  И  $^{89}\text{Zr}$  РАДИОИЗОТОПИ И РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ“**  
**ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**  
**ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП**

Со Одлука број 0206-884/3 од 5.10.2023 година, донесена на 77. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов **„Физибилити студија за воспоставување на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи и радиофармацевтици“**, пријавена и изработена од м-р спец. Катерина Колевска, студент на трет циклус студии на студиската програма Фармацевтски науки, во следниов состав:

- проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска - претседател,
- проф. д-р Бистра Ангеловска - член, интерен ментор,
- проф. д-р Ана Угринска - член, екстерен ментор,
- проф. д-р Генка Петрова - член;
- проф. д-р Елена Дракалска-Серсемова - член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа целокупно доставениот материјал и го поднесува следниов

### ИЗВЕШТАЈ

#### Анализа на трудот

Докторската дисертација со наслов **„Физибилити студија за воспоставување на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи и радиофармацевтици“** претставува оригинален труд кој е пријавен и изработен од м-р спец. Катерина Колевска - докторанд на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип.

Докторската дисертација која е пријавена и изработена од кандидатката м-р спец. Катерина Колевска е напишана на 90 страници, А4 формат, со вкупно 40 табели, 4 слики, 112 литературни цитати. Содржи листа со објавени трудови во меѓународни списанија и презентации од научни собири како и учество на стручни конгреси и симпозиуми.

Докторската дисертација започнува со кратка содржина на македонски јазик и на англиски јазик, по кои следи дел содржина која опфаќа 8 поглавја, организирани по следниов редослед: Вовед, Преглед на литература, Цел на истражувањето, Материјал и Методи на истражувачката работа, Резултати, Дискусија, Заклучок и Користена литература.

Во првиот **Воведен дел**, докторантката направила разработка на тезите за предметното истражување со приказ на главните карактеристики на радиометалите (краткоживеачки и долгоживеачки) што се применуваат за визуализација со позитронско-емисиона томографија. Дополнително се прикажани главните карактеристики на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи, врз основа на кои се заснова развојот и примената на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиофармацевтиците.

Основниот концепт на своето истражување кандидатката го заснова врз база на своето искуство во производството на радиофармацевтски препарати и познавањата од добрата производствена пракса, следење на актуелностите во доменот на развој, производство и примена на нови радиофармацевтици и мултидисциплинарниот истражувачки пристап.

[ $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  се едни од радиометалите коишто последнава деценија бележат зголемена примена како во претклиничките така и во клиничките студии. Имајќи го предвид потенцијалот на радиофармацевтиците базирани на бакар-64 и циркониум-89 во насока на воведување нови клинички стратегии и развој на истражувачките можности во Северна Македонија, како и фактот дека единствениот циклотрон во земјава е во рамки на Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија (УИ ПЕТ), рационална е идејата за изработка на физибилити студија за воспоставување на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи и радиофармацевтски препарати во овој институт.

Во второто поглавје **Преглед на литература**, докторантката се осврнува на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  од технолошки и радиохемиски аспект. Врз основа на релевантни литературни податоци, докторантката подетално ги опишува карактеристиките на бакар-64 и циркониум-89, врз основа на кои се базира примената на овие позитронски емитери во нуклеарната медицина:

$^{64}\text{Cu}$  радионуклид – тераностик со полуживот од 12.7h. Има карактеристики на распад,  $\beta^+$  (17.9%) енергија, погодна за ПЕТ визуализација и  $\beta^-$  (39.0%), за радиоендотерапија. Се користи за обележување на мали молекули и пептиди, како и антитела и наночестички преку соодветни хелирачки агенци.

$^{89}\text{Zr}$  ПЕТ радионуклид, со полуживот од 78.4h кој соодветствува со биолошкиот полуживот на моноклоналните антитела, што го прави овој радиоизотоп погоден за ПЕТ-визуализација со антитела (имуно-ПЕТ).

Паралелно со зголемување на клиничката примена на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиофармацевтиците, усовершени се методите и процесите на добивање на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопите, како и техниките за радиообележување. И двата радиоизотопи може да се добијат во медицински циклотрон (збрзувач на наелектризирани честички по кружна траекторија), во реакција на бомбардирање на цврст таргет со протони со ниска енергија (10–18 MeV). Сепак во земјите во развој, воспоставувањето на радифармацевтско производство претставува предизвик, пред сè од економски аспект.

И за двата радиоизотопи се презентирани на начините за добивање опишани во литературата, при што е направен осврт и на главните фази во производството на радиоизотопите, како и начините за прочистување на произведениот радиоизотоп. Радиохемискиот осврт се базира на презентирање на главните карактеристики на најчесто применуваните хелатори за овие радиоизотопи, како и предизвиците во развој на нови хелирачки агенци. За циркониум-89 презентирани се и главните чекори за радиообележување на антитела со овој радиоизотоп. И за двата радиоизотопи е даден преглед на најчесто применуваните радиофармацевтици. Презентирани се информации и во однос на регистрирани радиофармацевтски препарати.

**Целите на трудот** се претставени во третото поглавје и истите се дефинирани прецизно и јасно. Преку нив се прикажани тезите за испитувањето и изработката на истражувањето.

Главната цел на докторскиот труд е да се процени физибилноста за воспоставување на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи и радиофармацевтици во ЈЗУ Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија на Република Северна Македонија.

Останати цели во рамки на трудот:

- . дизајнирање и структурирање на физибилити студијата;
- . анализа на моменталната состојба од аспект на околности и фактори што се однесуваат на идејата за физибилност;

- анализа на физибилноста во поглед на техничка, економска изводливост на воспоставување на процесот на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи;
- определување на влијанието од евентуалното воведувањето на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиофармацевтици во нуклеарно-медицинската пракса во земјава, врз процесот на донесување на клинички одлуки, наспроти досегашните методи;
- евалуација на податоците од сите спроведени анализи;
- дефинирање на фактори и околности, поволни и неповолни, што може да влијаат на изводливоста на воспоставување на процесот на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи, како и воведување на радиофармацевтици, базирани на овие радиоизотопи во клиничка пракса;
- финална проценка на изводливоста на идејата за воспоставување на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи во УИ ПЕТ.

Реализацијата на предвидените цели, од страна на докторантката, детално е презентирана и објаснета преку истражувачкиот дел прикажан преку користени материјали и методи.

Во поглавјето **Материјали и методи**, докторантката ги прикажува сите потребни материјали кои се користени во изработката дизајнот на физибилити студија, а потоа секоја фаза ја објаснува подетално: кои анализи се опфатени во секоја фаза, со која цел, која методологија е користена за секоја од анализите. Во петтото поглавје од докторската дисертација **Резултати**, докторантката систематски ги презентира добиените резултати од истражувањето согласно со однапред поставените цели. На почетокот ги презентира резултатите во рамки на прелиминарната анализа: истражување за клиничка опфатеност на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиофармацевтици и преглед на статистичките податоци што се однесуваат на малигните заболувања во РС Македонија, прикажани табеларно, при што е направен и компаративен преглед на податоци во четири региони на споредба: Македонија, Јужна Европа, Европска Унија и во светот. Резултатите од втората фаза даваат информации за дистрибуција на медицински циклотрони во Европа, како и информации за производните локации кај што се спроведува производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи и двата радиофармацевтици:  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM и  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab.

Анализата на техничката физибилност ги претставува техничките капацитети во однос на простор и опрема на Универзитетскиот институт за позитронско-емисиона томографија. Резултатите од економската анализа најпрвин ги презентираат резултатите од систематскиот преглед на литература во однос на клиничка примена на радиофармацевтиците  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM и  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab, а потоа се презентирани и резултатите од финансиската и фармакоекономската анализа. Прикажани се резултати од анализата на трошоци за производство на бакар-64 и циркониум-89 радиоизотопи и двата радиофармацевтици:  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM и  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab, како и резултатите од анализата трошок-придобивка со која е направена проценка на односот на трошоците и користа на пациентите кои се тестираат со  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab или биопсија, кои се алтернативи за споредба.

Во шестото поглавје, **Дискусија**, м-р спец. Катерина Колевска на еден разбирлив, детален и компетентен начин ги толкува добиените резултати и ја објаснува нивната значајност. Таа ја толкува релевантноста на добиените резултати од: истражувањата за клиничка опфатеност на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиофармацевтици, анализата на застапеност на малигни заболувања во однос на нови случаи и морталитет, истражувањето на пазар, анализата на техничката физибилност, економската анализа, анализата на трошоците и анализата трошок-придобивка.



Седмото поглавје - **Заклучоци** јасно и со факти ги презентира добиените заклучоци од сите анализи опфатени во рамка на физибилити студијата за воспоставување на производствена  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи и радиофармацевтици.

Библиографските податоци, вкупно 126, прикажани од кандидатката м-р спец. Катерина Колевска во осмото поглавје **Користена литература**, презентираат податоци за истражувачката актуелност на оваа тема и интересот за нејзините апликативни вредности.

### Научен придонес

Докторската дисертација на кандидатката м-р спец. Катерина Колевска, изработена под менторство на проф. д-р Бистра Ангеловска, редовен професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интерен ментор и проф. д-р Ана Угринска, вонреден професор, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, катедри за нуклеарна медицина и патофизиологија, Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија на Р. Северна Македонија, како екстерен ментор, е напишана јасно, на соодветно научно и стручно ниво. Таа претставува оригинален труд, самостојно и прецизно дефиниран, јасно оформен и со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати.

Изработката на оваа докторска дисертација е согласно со принципите за научно истражување и врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација. Научниот пристап е внимателно избран и методолошки современ. Докторската дисертација претставува оригинално истражување кое со дизајнот и методологијата нуди модел за изработка на физибилити студии за воспоставување радиофармацевтско производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи и радиофармацевтици во земји во развој, со што идејата за изводливост беше анализирана од повеќе аспекти.

Поставените цели и работни хипотези комплетно се совпаѓаат, заклучоците и препораките се во согласност со дадените истражувачки цели, очекуваните резултати и перспективи од студијата и претставуваат добра основа за понатамошни испитувања во оваа област.

### Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката м-р спец. Катерина Колевска пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните научни трудови како **самостојни трудови со публикување на резултати**:

1. Kolevska, K., Atanasova-Lazareva, M., Chochevska, M., Velichkovska, M., Jolevski, F., Tripunoski, T., Memeti, S., Ugrinska, A., & Angelovska B. (2023). Design of feasibility study for the establishment of production of zirconium-89 radioisotope and implementation of  $^{89}\text{Zr}$ -radiopharmaceuticals in clinical practice in the Republic of North Macedonia. Archives of Public Health, 15 (1), 95-104.

2. Kolevska, K., Ugrinska, A., & Angelovska, B. (2023). Estimation on clinical justification for the establishment of copper-64 radioisotope production and copper-64 radiopharmaceuticals application. Knowledge - International Journal, 59(4), 263–268. ISSN: 2545-4439 (Online), 1857-923X (Printed).

## ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „**Физибилити студија за воспоставување на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи и радиофармацевтици**” и на англиски „**Feasibility study for the establishment of production of  $^{64}\text{Cu}$  and  $^{89}\text{Zr}$  radioisotopes and radiopharmaceuticals**“; пријавена и изработена од кандидатката м-р спец. Катерина Колевска и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран, јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални резултати во областа на радиофармацијата и фармакоекономијата.

Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на тоа, Комисијата со особена чест му предлага на Наставно-научниот совет надокторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „**Физибилити студија за воспоставување на производство на  $^{64}\text{Cu}$  и  $^{89}\text{Zr}$  радиоизотопи и радиофармацевтици**”, пријавена и изработена од кандидатката м-р спец. Катерина Колевска и да ѝ одобри јавна одбрана на истата.

## РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, претседател, с.р.  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Проф. д-р Бистра Ангеловска, ментор и член, с.р.  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Проф. д-р Ана Угринска, екстерен ментор и член, с.р.  
Медицински факултет,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Проф. д-р Генка Петрова, член, с.р.  
Фармацевтски факултет,  
Медицински универзитет – Софија

Проф. д-р Елена Дракалска-Серсемова, член, с.р.  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**РЕЦЕНЗИЈА**  
**НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ**  
**„ВОВЕДУВАЊЕ НА НОВА МЕТОДОЛОГИЈА ЗА СИНТЕЗА**  
**И КОНТРОЛА НА КВАЛИТЕТ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИКОТ [<sup>18</sup>F]**  
**ФЛУОРОМИСНИДАЗОЛ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ**  
**ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“- ШТИП**

Со Одлука број 0206-884/2 од 5.10.2023 година, донесена на 77. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов **„Воведување на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [<sup>18</sup>F] Флуоромисонидазол“**, пријавена и изработена од м-р Маја Чочевска, студент на трет циклус студии на студиската програма Фармацевтски науки, во следниов состав:

- проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска – претседател,
- проф. д-р Бистра Ангеловска – член, интерен ментор,
- проф. д-р Ана Угринска – член, екстерен ментор,
- проф. д-р Валентин Мирчевски – член;
- проф. д-р Биљана Ѓоргеска – член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа целокупно доставениот материјал и го поднесува следниов

### ИЗВЕШТАЈ

#### Анализа на трудот

Докторската дисертација со наслов „Воведување на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [<sup>18</sup>F]Флуоромисонидазол“ претставува оригинален труд кој е пријавен и изработен од м-р Маја Чочевска - докторанд на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип.

Докторската дисертација која е пријавена и изработена од кандидатката м-р Маја Чочевска е напишана на 168 страници, А4 формат, со вкупно 21 табела, 55 слики, 126 литературни цитати. Содржи листа со објавени трудови во меѓународни списанија и презентации од научни собири, како и учество на стручни конгреси и симпозиуми.

Докторската дисертација започнува со кратка содржина на македонски јазик и на англиски јазик, по кои следи содржина која опфаќа 8 поглавја, организирани по следниов редослед: Вовед, Преглед на литература, Цел на истражувањето, Материјал и Методи на истражувачката работа, Резултати, Дискусија, Заклучок и Користена литература.

Во првиот **Воведен дел**, докторантката направила разработка на тезите за предметното истражување со приказ на теоретски сознанија и преглед на литература за <sup>18</sup>F-радиофармацевтици и [<sup>18</sup>F]FMISO.

[<sup>18</sup>F]Флуоромисонидазол е ПЕТ <sup>18</sup>F-радиофармацевтик кој ќе претставува предмет на овој докторски труд. Како дериват на нитроимидазол е еден од неколкуте радиофармацевтици којшто се користи за неинвазивна дијагностика на хипоксични тумори со позитронска емисиона томографија. За првпат пак [<sup>18</sup>F] FMISO е предложен за одредување на туморска хипоксија in-vivo во 1984 година. Оттогаш, тој е најшироко користен дериват на нитроимидазол и во многубројни

студии е покажано дека селективно се врзува за хипоксични клетки во in-vitro и in-vivo услови. Се применува во онкологија, кардиологија и неврологија, и тоа за глиоми, хипоксија во белодробен канцер, карциноми на глава и врат и други хипоксични тумори. [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO има способност слободно да дифузира низ крвно-мозочната бариера, па поради тоа е важен и за проценка на церебралната хипоксија по исхемичен мозочен удар. Исто така, наоѓа голема примена и во кардиологијата за миокардна исхемија, за срцева саркоидоза. Повеќе од 600 научни трудови - како што се индексирани од PubMed до јуни 2023 година го потенцираат влијанието на овој радиофармацевтик во клиничката примена за хипоксични тумори, па затоа интересот за производство на [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO сè уште е голем.

Воведниот дел продолжува во второто поглавје Преглед на литература каде што преку релевантни литературни податоци м-р Маја Чочевска го објаснува и производството и контролата на квалитет на  $^{18}\text{F}$ -радиофармацевтски препарати вклучително и производство и контролата на квалитет на [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO. Таа преку цитирање на литературни податоци прецизно го претставува предметот на истражување и неговата оправданост. Предметот на истражување произлезе од интересот да се развие соодветен метод за производство на [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO радиофармацевтик постоечки модул за синтеза на [ $^{18}\text{F}$ ]FDG во ЈЗУ УИ ПЕТ. Притоа, тој радиофармацевтик да ги исполни сите услови за производство на флуор-18 радиофармацевтици коишто бараат посебно внимание поради природата на јонизирачкото зрачење, краткиот полуживот на радиоизотопот, асептични услови при процесот на производство, едноставна и кратка синтеза со висок радиохемиски принос и квалитетен производ со соодветна хемиска и радиохемиска чистота.

Предметот на истражувањето е воведување на нов начин на прочистување на финалниот радиофармацевтик, односно замена на HPLC прочистувањето со SPE прочистување (анг. Solid-Phase Extraction purification) со употреба на кертрици за цврсто-фазна екстракција. Овој начин на прочистување е често користен во производство на различни РФП заради бројните предности пред HPLC прочистувањето. Со исполнување на барањата е предлог постапка за развој и воведување на [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO за парентерална интравенска администрација кај пациенти во Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија на Република Северна Македонија.

**Целите на трудот** се претставени во третото поглавје и истите се дефинирани прецизно и јасно. Преку нив јасно се прикажани тезите за испитувањето и изработката на истражувањето. Главната цел кандидатот ја дефинира како развој и оптимизација на ефикасен едноставен автоматизиран метод за синтеза на [ $^{18}\text{F}$ ]Флуоромисонидазол на постоечки модул за синтеза на [ $^{18}\text{F}$ ]FDG во ЈЗУ УИ ПЕТ, а покрај тоа и развој на методи за контрола на квалитетот на финалниот радиофармацевтик.

Како потцели на докторскиот труд кандидатката предлага:

- Креирање и оптимизација на секвенца за автоматска синтеза (избор, дизајн, функционирање и соодветно работење на сите одделни фази од зададена шема на командни активности);
- Оптимизацијата на процесот за синтеза на [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO преку:
  - оптимизација на синтеза на [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO преку изведување на синтеза на [ $^{19}\text{F}$ ]FMISO;
  - оптимизација на параметри пред реакција на радиофлуоринација;
  - оптимизација на условите во реакцијата на радиофлуоринација;
  - оптимизација на условите во реакцијата после радиофлуоринација;
  - оптимизација на начинот на прочистување (влијание на разни типови на кертрици во прочистувањето);

- начин на спроведување и механизмот на прочистувањето со SPE кертриците;
- типот и улогата на кертриците кои ќе се применат за финалното прочистување на продуктот.

- Контрола на квалитет на [<sup>18</sup>F]FMISO, верификација и валидација на аналитичките методи и тест за стабилност.

Реализацијата на предвидените цели, од страна на докторантката м-р Маја Чочевска детално е презентирана и објаснета преку дефинирање на дизајнот на студијата, преку експерименталниот дел прикажани во четвртото поглавје за користени Материјали и методи.

Во поглавјето **Материјали и методи**, докторантката ги прикажува сите потребни материјалите кои се користени во изработката на докторската дисертација за производство на радиоизотоп [<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup>, синтеза на [<sup>18</sup>F]FMISO и контрола на квалитет на [<sup>18</sup>F]FMISO. Користените методи во изработката на докторската дисертација, кандидатката детално ги образложува на начин на кој се добива јасна претстава за начинот на кој тие се употребувани. По дефинирање на параметрите во производниот процес и контрола на квалитет беше изведен тест за стабилност за да се одреди рокот на употреба и квалитетот на радиофармацевтикот [<sup>18</sup>F]FMISO. Сето ова ја прави целокупната студија сеопфатна и издржлива.

Во петтото поглавје од докторската дисертација **Резултати**, докторантката систематски ги презентира добиените резултати од истражувањето согласно со однапред поставените цели. На почетокот ги презентира резултатите добиени од оптимизација на секвенца за автоматска синтеза, потоа од оптимизација на процесот за синтеза и оптимизација на начинот на прочистување. А потоа ги претставува и другите параметри кои потенцијално може да имаат влијание на приносот и хемиските онечистувања. Крајниот квалитет го потврдува преку добиените резултатите од анализа на тестовите од контролата на квалитет на финалниот производ, како и од анализата на отпадниот раствор по прочистувањето. Притоа ги претставува резултатите од рН вредност, период на полураспаѓање, разлика во ретенционо време, хемиска чистота (FMISO, DMM, други онечистувања, вкупни онечистувања и криптофикс), радиохемиска чистота ([<sup>18</sup>F]F, [<sup>18</sup>F]FMISO), стерилност, радионуклидна чистота, резидуални растворувачи (етанол, ацетонитрил). Во обемните резултати презентирани табеларно и графички, анализирани се и влијанијата на разни параметри врз синтезата и прочистувањето и користени материјали врз финалниот принос и квалитетот на произведениот радиофармацевтик. Резултатите дадоа вредности од извршените синтези, кои беа искористени за дефинирање на најповолните параметри за процесот на синтеза и прочистување. Резултатите добиени од предложените методи за контрола на квалитет, а согласно со монографијата од Европската фармакопеја го потврдија квалитетот на добиениот производ. Исто така, преку резултатите добиени од тестот на стабилност покажа дека добиениот радиофармацевтик е стабилен за користење.

Во шестото поглавје - **Дискусија** м-р Маја Чочевска на еден разбирлив, детален и компетентен начин ги толкува добиените резултати и го објаснува нивното значење. Таа ја толкува релевантноста на добиените резултати од синтеза и прочистување на финален производ на [<sup>18</sup>F]FMISO со кои може да се обезбеди висок квалитет и принос на [<sup>18</sup>F]FMISO за да може да се користи во клинички студии.

Седмото поглавје - **Заклучоци** јасно и со факти ги презентира добиените заклучоци од направените испитувања насочени кон воведувањето на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [<sup>18</sup>F]Флуоромисонидазол.

Библиографските податоци, вкупно 126 прикажани од кандидатката м-р Маја Чочевска во осмото поглавје **Користена литература**, главно од понов датум, но и базични литературни единици што се релевантни за обработените проблеми во докторската дисертација преку кои се добиваат соодветни сознанија за истражувачката актуелност на оваа тематика, како и интересот за апликативните вредности, со кои ќе располага готовата докторска дисертација.

### Научен придонес

Докторската дисертација на кандидатката м-р Маја Чочевска, изработена под менторство на проф. д-р Бистра Ангеловска, редовен професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интерен ментор и проф. д-р Ана Угринска, вонреден професор, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, катедри за нуклеарна медицина и патофизиологија, Универзитетски институт за позитронско-емисиона томографија на Р. Северна Македонија, како екстерен ментор, е напишана јасно, на соодветно научно и стручно ниво. Таа претставува оригинален труд, самостојно и прецизно дефиниран, јасно оформен и со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати.

Изработката на оваа докторска дисертација е согласно со принципите за научно истражување и врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација. Научниот пристап е внимателно избран и методолошки современ. Поставените цели се комплетно реализирани, а добиените резултати се соодветно презентирани и обработени со научно и применето значење.

Добиените резултати се сумирани и од нив концизно се изнесени заклучоците од истражувањето, со што кандидатката дава значаен придонес за развој на едноставен и ефикасен метод за синтеза на [<sup>18</sup>F]FMISO со SPE прочистување и негова имплементација во радиофармацијата и клиничката пракса. [<sup>18</sup>F]Флуоромисонидазол е радиофармацевтик за парентерална интравенска администрација кој се користи во нуклеарната медицина за визуализација на хипоксија на глиоми, хипоксија во белодробен канцер, карциноми на глава и врат и други хипоксични тумори.

Резултатите што се презентирани во ова истражување треба да помогнат и истовремено ја потврдат потребата од воведување на нови методи во синтеза на ПЕТ радиофармацевтски препарати, подобрување на условите за синтеза и воведување на нови аналитички постапки кои ќе го потврдат квалитетот и употребата во клинички испитувања.

Добиените заклучоци се со големо значење и претставуваат добра основа за понатамошни испитувања во оваа област.

### Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката м-р Маја Чочевска пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните научни трудови како **самостојни трудови со публикување на резултати**:

1. Chochevska, M., Lazareva, M., Kolevska, K., Velichkovska, M., Kozirowski, J., Ivanovska, E., Angelovska, B. & Ugrinska, A. (2023). [<sup>18</sup>F]Fluoromisonidazole synthesis method: development and optimization by cartridge purification. *Radiochimica Acta*. <https://doi.org/10.1515/ract-2023-0169>

2. Chochevska M., Kolevska K., Atanasova Lazareva M., Velichkovska M., Jolevski F., Tripunovski T., Janevik Ivanovska E., Ugrinska A., Angelovska B. (2023). Optimization of reaction conditions for synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO using stable [ $^{19}\text{F}$ ]F $^-$  J.Res.Pharm. 27(5): 2058- 2066. <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.484>

### ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Воведување на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [ $^{18}\text{F}$ ]Флуоромисонидазол” и на англиски „Introducing new methodology for synthesis and quality control of [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoromisonidazole radiopharmaceutical“, пријавена и изработена од кандидатката м-р Маја Чочевска и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран, јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални резултати во областа на радиофармацијата и аналитичката хемија.

Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на тоа, Комисијата со особена чест му предлага на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Воведување на нова методологија за синтеза и контрола на квалитет на радиофармацевтикот [ $^{18}\text{F}$ ]Флуоромисонидазол”, пријавена и изработена од кандидатката м-р Маја Чочевска и да и одобри јавна одбрана на истата.

### РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, претседател, с.р.  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Проф. д-р Бистра Ангеловска, ментор и член, с.р.  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Проф. д-р Ана Угринска, екстерен ментор и член, с.р.  
Медицински факултет,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Проф. д-р Валентин Мирчевски, член, с.р.  
Природно-математички факултет,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Проф. д-р Биљана Горѓеска, член  
Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**ПРЕГЛЕД  
НА ПРИФАТЕНИ ТЕМИ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКИ ТРУДОВИ  
ОД НАСТАВНО-НАУЧНИОТ СОВЕТ  
НА ДОКТОРСКИ СТУДИИ НА КАМПУС 3**

	Одлука	Тема	Ментори	Студент
МФ	0206-865/3 од 29.9.2023 г.	„Анализа на нивото на персонална изложеност на бучава во погон за производство во автомобилската индустрија и ефектите врз перформансите на вработените“ / „Analysis of personal noise exposure level in a manufacturing plant in the car industry and its effects on employees performance“	проф. д-р Симеон Симеонов - интерен ментор  проф. д-р Златко Петревски - екстерен ментор	Теодора Топчева
ЕФ	0206-877/4 од 26.9.2023 г.	„Влијанието на менаџментот на знаење врз перформансите на организацијата“ / „The impact of knowledge management on the performance of the organization“	проф. д-р Еленица Софијанова -интерен ментор  проф. д-р Ирена Ашталковска - екстерен ментор	Тодор Бадаровски

**ПРЕГЛЕД  
НА НАСЛОВИ НА ТЕМИ ЗА ИЗРАБОТКА НА МАГИСТЕРСКИ  
И СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУДОВИ ОДОБРЕНИ  
ОД НАСТАВНО-НАУЧНИОТ СОВЕТ НА ЕДИНИЦАТА**

Билтен 1.11.2023 година				
	Наслов на тема	Одлука	Ментор	Студент
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ	1. Неврорехабилитација кај пациенти со деменција	2002-257/20 од 12.10.2023 год.	Проф. д-р Данче Василева	Танкица Миљова
	2. Улогата на медицинската сестра во третманот и негата на пациенти со хидроцефалус во детската возраст	2002-257/21 од 12.10.2023 год.	Проф. д-р Гордана Камчева-Михаилова	Јасминка Спасовска
	3. Улогата на патронажната служба во пренаталната и постнаталната здравствена заштита на жените во Општина Свети Николе	2002-257/22 од 12.10.2023 год	Проф. д-р Гордана Панова	Деспина Цветановска
	4. Улогата на медицинската сестра во препознавањето, терапијата и третманот на пациентите со аритмија во единица за интензивна коронарна нега	2002-257/23 од 12.10.2023 год	Проф. д-р Гордана Камчева-Михаилова	Анета Ристовска