

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип



УНИВЕРЗИТЕТСКИ БИЛТЕН

септември 2025 година
Штип

Број 372, 1 септември 2025 година

СОДРЖИНА

РЕЦЕНЗИЈА НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „СТУДИЈА НА АКТИВНОСТА НА ДЕНТАЛНИ БИОМАТЕРИЈАЛИ СО ПРИМЕНА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКИ И МИКРОСКОПСКИ ТЕХНИКИ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ - ШТИП	3
РЕЦЕНЗИЈА НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „КОРЕЛАЦИЈА НА МУТАЦИСКИОТ ПРОФИЛ И МИКРОСАТЕЛИТСКАТА НЕСТАБИЛНОСТ КАКО ПРОГНОСТИЧКИ БИОМАРКЕРИ ЗА КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ И НЕГОВИТЕ КЛИНИЧКО- ПАТОЛОШКИ ПАРАМЕТРИ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ - ШТИП	11
ПРЕГЛЕД НА ПРИФАТЕНИ ТЕМИ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКИ ТРУДОВИ ОД НАСТАВНО-НАУЧНИОТ СОВЕТ НА ДОКТОРСКИ СТУДИИ НА КАМПУС 3	17
ПРЕГЛЕД НА НАСЛОВИ НА ТЕМИ ЗА ИЗРАБОТКА НА МАГИСТЕРСКИ И СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУДОВИ ОДОБРЕНИ ОД НАСТАВНО-НАУЧНИОТ СОВЕТ НА ЕДИНИЦАТА	17

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 ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „СТУДИЈА НА
АКТИВНОСТА НА ДЕНТАЛНИ БИОМАТЕРИЈАЛИ СО ПРИМЕНА НА
ЕЛЕКТРОХЕМИСКИ И МИКРОСКОПСКИ ТЕХНИКИ“, ПРИЈАВЕНА
НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ
ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука број 0206-589/13 од 15.8.2025 година, донесена на 103. 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 „СТУДИЈА НА АКТИВНОСТА НА ДЕНТАЛНИ БИОМАТЕРИЈАЛИ СО ПРИМЕНА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКИ И МИКРОСКОПСКИ ТЕХНИКИ“, пријавена и изработена од кандидатот Павле Апостолоски, во состав:

- проф. д-р Киро Папакоча – претседател;
- проф. д-р Рубин Гулабоски - член, ментор;
- проф. д-р Ерол Шабанов – член, екстерен ментор;
- проф. д-р Софија Царчева Шаља – член;
- проф. д-р Катерина Златановска – член.

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

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторската дисертација која е пријавена и изработена од кандидатот Павле Апостолоски претставува оригинален труд, кој согласно со програмата на третиот циклус студии на студиската програма Базични и клинички истражувања во дентална медицина е напишана на 146 страници, А4 формат, со вкупно 6 табели, 40 слики во главниот текст и уште 46 слики претставени во дополнителните материјали, 4 шеми, 88 литературни цитати, дополнителен материјал во кој се претставени оригиналните фајлови за теоретски симулации во програмскиот пакет MATHCAD, како и слики од микроскопските анализи и од подготовката на примероците за анализа.

Дисертацијата ги опфаќа следните поглавја: Краток извадок на македонски и на англиски јазик, Вовед и преглед на литература, Цели на истражувањето, Материјали и методи на работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци, Користена литература и Дополнителен материјал, каде што се прикажани оригиналните работни фајлови во MATHCAD на математичките модели за сите електродни механизми што се обработени во дисертацијата.

Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во **Воведот** на докторската дисертација најпрво кандидатот дава краток историски преглед за денталните материјали, како и дефиниции и главни карактеристики за овие системи да бидат класифицирани како дентални биоматеријали. Покрај тоа, значителен дел од овој почетен дел од дисертацијата е посветен на волтаметриските техники, на карактеристиките на овие техники, како и на главните принципи на двете волтаметриски техники што се користени

како работни електрохемиски техники во дисертацијата, а тоа се „циклична скалеста волтаметрија“ и „квadratно-брановата волтаметрија“. Воведот содржи шест потпоглавја и тоа – *Историски преглед и дефиниции за дентални метални биоматеријали*, *Основни принципи на волтаметриските техники*, *Инструментација што се користи во волтаметриските експерименти*, *Циклична волтаметрија*, *Квadratно-бранова волтаметрија* и потпоглавјето насловено како *Основни принципи на скенирачка електронска микроскопија (Scanning Electronic Microscopy. SEM)*. Притоа, во овие потпоглавја се елаборирани главните карактеристики на цикличната волтаметрија и на квадратно-брановата волтаметрија, а дефинирани се и критериумите за реверзибилност во цикличната волтаметрија. Примената на цикличната волтаметрија за следење на механизмите на некои основни електродни реакции поврзани со хемиски реакции е, исто така, дадена во потпоглавјата опишани во Воведот. Сите овие делови претставуваат една целина на поглавјето *Вовед* и истите даваат детален преглед и опис на теоретските постулати на докторската дисертација. Во деловите наменети за принципите на волтаметриските техники се објаснети принципите и главните карактеристики на најважните пулсни волтаметриски техники, како и на техниката „циклична скалеста волтаметрија“. Покрај тоа, во овие делови од дисертацијата кандидатот накратко ги елаборира некои од најважните принципи на дизајнот и функцијата на волтаметриските инструментални системи. Во делот *Основни принципи на скенирачка електронска микроскопија (Scanning Electronic Microscopy, SEM)* кандидатот ги опишува базичните принципи на оваа микроскопска техника, а се посветува и на нејзините потенцијални примени, при што ги посочува функциите на оваа техника и анализите што можат да бидат реализирани со оваа софистицирана микроскопска техника.

Во второто поглавје, насловено како **Преглед на литература**, кандидатот успева на едноставен начин да ги поврзе податоци од литература за процесите на корозија на металните дентални биоматеријали и да ги објасни некои од причинителите на корозивни процеси во усната празнина. Во овој дел од докторатот, кандидатот го поврзува електрохемиските својства на денталните метални биоматеријали со можностите за примена на електрохемиските техники во денталните метални биоматеријали. Покрај тоа, авторот ги претставува и процесите на оксидација на некои од металите што се главни компоненти во денталните метални биоматеријали, а посебен дел посветува на примената на *скенирачката електронска микроскопија* во испитувањето на денталните метални биоматеријали. Во овој дел од дисертацијата, преку релевантни литературни податоци, кандидатот ја прикажува важноста од испитуваните интеракции на одредени хемиски системи врз дентални метални биоматеријали, при што посебно внимание е посветено на хемикалии што се употребуваат во секојдневната клиничка пракса во денталната медицина.

По обемниот и детален литературен преглед, во следното поглавје кандидатот ги дефинира и претставува главните **Цели на истражувањето**. Главен фокус на целите е насочен кон разработката на теоретски модели што се релевантни за процесот корозија или електрохемиска активност на денталните метални биоматеријали во услови на циклична волтаметрија и квадратно-бранова волтаметрија. Притоа, активноста на денталните метални биоматеријали авторот ја поврзува со неколку електродни механизми, во кои процесот на размена на електрони е поврзан со различни (по природа) хемиски реакции.

Преку елаборирање на резултатите од теоретските модели, кандидатот покажува дека резултатите од теоретските електродни механизми претставуваат основа за дијагностицирање на интеракциите на дефинирани хемиски системи со дентален метален биоматеријал. Притоа, авторот дава сет од развиени критериуми што можат да послужат за препознавање на природата на даден електрохемиски механизам, преку кој механизам денталниот метален биоматеријал претрпува хемиски промени при хемиска интеракција со дефинирани хемиски системи што се користат секојдневно во праксата во денталната медицина. Покрај тоа, со примена на скенирачка електронска микроскопија, кандидатот поставува за цел да се следат хемиските и структурните промени што се случуваат при електрохемиска активност на дентален метален биоматеријал.

Реализацијата на предвидените цели од страна на кандидатот детално е презентирани и објаснета во поглавјето **Материјали и методи на работа**. Во овој дел од дисертацијата, кандидатот дава детален опис на методологијата на работењето, како и на начинот на обработка на добиените резултати. Во овој дел од дисертацијата кандидатот шематски ги објаснува електродните механизми за *спонтано растворање* (механизам 1), *растворање на металот од денталниот метален биоматеријал што е индуцирано од хемиски супстанции присутни во електролитниот раствор* (механизам 2), *иреверзибилна инактивација на метал присутен во легура со иреверзибилна хемиска реакција со даден лиганд* (механизам 3) и *механизам на електрохемиски индуцирана димеризација* (механизам 4). Покрај тоа, во ова поглавје, кандидатот дава детално објаснување на протоколот според кој се вршат електрохемиските експерименти, а детално е претставен и протоколот според кој се изведуваат експериментите со скенирачка електронска микроскопија.

Поглавјето **Резултати** е најобемниот дел од докторската дисертација, каде што детално се елаборирани најголем дел од резултатите од теоретските симулации од сите теоретски модели (1-4) што се обработени во дисертацијата. Во овој дел од дисертацијата кандидатот предлага сет од протоколи и теоретски методи за дијагностицирање на секој од обработените механизми, а дава и опис на теоретски методи за мерење на кинетичките параметри поврзани со интеракции помеѓу даден хемиски систем присутен во растворена форма во електрохемиската ќелија и метал присутен во дентален метален биоматеријал. Кај секој од обработените електродни механизми што се релевантни за електрохемиско студирање на процесите на активност на дентални метални биоматеријали, кандидатот прикажува голем број на симулирани волтаметриски криви. На овој начин, преку едноставна визуализација на волтаметриските криви како функција од дадени параметри што се дефинирани во секој електроден механизам, во голема мерка е олеснето разбирањето на електрохемиските својства на испитуваните дентални метални биоматеријали. Преку резултатите од теоретските модели за механизмите (1-4), кандидатот јасно ги дефинира специфичните волтаметриски карактеристики на секој од разработените електродни механизми и дава објаснувања за влијанието на кинетички и термодинамички параметри врз волтаметриските одговори. Во формата на волтаметриските одговори кај секој електроден механизам постои најмалку еден остар пик, што е резултат на процесот на депозиција на металниот јон во кристалната решетка на денталниот метален биоматеријал. Покрај тоа, кај електродните механизми (3) и (4) постојат два такви остри пикови, бидејќи кај овие механизми е

претпоставено дека продуктите на оксидација на металите остануваат, не се раствораат во пуферскиот систем присутен во електрохемиската ќелија, туку остануваат адсорбирани на површината од денталниот метален биоматеријал. Освен механизмот (1) кој е познат во литература, механизмите за електроодните реакции (2-4) се првпат претставени во дисертацијата и истите се публикувани во три списанија со фактор на влијание. Во сите разработени електроодни теоретски модели претставени во дисертацијата, кандидатот дава дијагностички критериуми за препознавање на секој од обработените електроодни механизми и ги прикажува специфичните карактеристики според кои може да се препознае даден електрооден механизам. Покрај тоа, кандидатот дава и теоретски методи за мерење на кинетиката на хемиските реакции што се поврзани со активноста кај секој од разработените електроодни механизми обработени во дисертацијата. Ова е голема придобивка за изведување на експерименталните студии, бидејќи преку својствата на теоретските волтамограми кај секој елабориран електрооден механизам, можно е да се добие увид во кинетичките и термодинамичките параметри на хемиските интеракции на дадени хемиски системи со дентален метален биоматеријал. Треба да се нагласи дека три од обработените модели на кандидатот во овој дел од дисертацијата се за првпат решени и публикувани во списанија со фактор на влијание во последните две години.

Во поглавјето **Дискусија** кандидатот детално ги објаснува експерименталните резултати за влијанието на дефинирани хемиски супстанции врз волтаметриските одговори на испитуваниот дентален метален биоматеријал. Во овој дел од дисертацијата кандидатот ги опишува специфичните својства на секој од обработените хемиски системи и нивното влијание врз оксидацијата на метали присутни во легурите од кои е изработен денталниот метален биоматеријал што е предмет на студија во дисертацијата. Притоа, во овој дел од дисертацијата кандидатот дава и приказ на експериментални волтамограми што се добиени во различни експериментални сценарија, при дејство на одредени хемиски супстанции како водороден пероксид, натриум хипохлорит, хлороводородна киселина, натриум хлорид, лимонска киселина и фосфатен пуфер. Преку серија од кинетички експерименти изведени во период од 24 часа, во кои е испитувано и влијанието на концентрацијата на хемиските системи, кандидатот објаснува дека водороден пероксид, хлороводородна киселина и натриум хипохлорит покажуваат значително влијание врз активноста на деталниот метален биоматеријал, при што механизмот на нивното дејство може да се опише преку моделот (2) за индуцирана електрохемиска активност на металот од денталниот метален биоматеријал. Покрај тоа, кандидатот претставува и серија на експериментални волтамограми од поединечно дејство на некои лекови (антибиотик Cefuroxime и антихипертензид Lisinopril), при што покажува дека во период од 24 часа овие лекови (кога индивидуално се наоѓаат растворени во електрохемиската ќелија) не покажуваат дејство врз активноста на денталниот метален биоматеријал. Меѓутоа, комбинацијата од двата лека доведува до значителни интеракции со денталниот метален биоматеријал. Овој факт треба да се земе предвид кај пациенти што имаат вграден дентален метален биоматеријал и што истовремено ги користат овие два лекови како терапија.

Резултатите што се добиени од експериментите со скенирачка електронска микроскопија даваат квалитативен, квантитативен и визуелен приказ на промените што се забележуваат кај испитуваниот дентален

метален биоматеријал, споредени со својствата кај референтен материјал од кој е изработен денталниот метален биоматеријал. Притоа, кандидатот дава систематски приод во објаснувањето на причините од дадени хемиски системи што би можеле да доведат до активност и корозија на денталниот метален биоматеријал. Преку серија од табели, во овој дел од дисертацијата кандидатот дава приказ на квалитативните и квантитативните разлики во хемискиот состав на испитуваниот дентален метален биоматеријал во однос на референтниот метален материјал. Покрај тоа, преку микроскопските карактеристики на испитуваниот дентален биоматеријал, кандидатот ги опишува структурните промени што се забележуваат кај оштетениот дентален метален биоматеријал и дава рационални објаснувања за потеклото на овие промени.

Во поглавјето **Заклучок** кандидатот дава серија од заклучоци, каде што преку систематски приод се претставени сите релевантни придобивки од дисертацијата.

Во поглавјето **Литература** кандидатот наведува 88 референци што се целосно релевантни и кои се однесуваат на проблематиката обработена во дисертацијата. Фактот што голем дел од референците се од понов датум, ја потврдува актуелноста на проблемот и потребата од понатамошни истражувања.

На крајот од дисертацијата, кандидатот во посебен дел ги претставува и оригиналните работни верзии на MATHCAD фајловите што се користени во теоретските симулации за обработените електродни механизми во дисертацијата. Овие фајлови може да бидат употребени во слободна форма од секој заинтересиран за симулирање на електродните механизми обработени во дисертацијата. Резултатите од оваа дисертација можат да бидат од голема корист за сите истражувачи што работат во подрачјата на електрохемијата и скенирачка електронска микроскопија на дентални метални биоматеријали. Покрај тоа, во овој дополнителен дел од дисертацијата, кандидатот ги прикажува сите спектри добиени со скенирачка електронска микроскопија, како и протоколот за обработка на денталниот метален биоматеријал.

Научен придонес

Докторскиот труд на Павле Апостолоски е логична целина во која се опфатени огромен број од важни теоретски и експериментални аспекти на студирање на влијание на разни хемиски системи врз активноста на дентални метални биоматеријали со примена на циклична волтаметрија, квадратно-бранова волтаметрија и скенирачка електронска микроскопија. Преку соодветна интерпретација на добиените теоретски резултати во услови на квадратно-бранова волтаметрија, циклична волтаметрија и скенирачка електронска микроскопија, кандидатот дава насоки за дизајнирање на експериментални протоколи за студирање на интеракции помеѓу хемиски системи и дентални метални биоматеријали, што најчесто доведуваат до оштетување или деградација на денталните метални биоматеријали. Експерименталните методи што кандидатот ги има предложено за студирање на обработените електродни механизми во дисертацијата претставуваат едноставна алатка за препознавање на дефиниран електроден механизам за следење на активноста на денталните метални биоматеријали. Покрај тоа, теоретските протоколи претставени во дисертацијата можат да се применат за определување на кинетиката на интеракции помеѓу испитувани хемиски системи и дефинирани дентални метални биоматеријали.

Резултатите претставени и елаборирани во дисертацијата го потврдуваат научниот придонес на оваа докторска дисертација. Преку овие резултати, за прв пат е покажано како преку теоретски волтаметриски модели за електродни механизми во кои даден метал стапува во хемиска реакција со дефинирани хемиски системи, можно е да се добијат податоци за активноста на денални метални биоматеријали и да се измери брзината на распаѓање на овие материјали во присуство на разни хемиски системи што често се употребуваат во деналната пракса. Покрај тоа, преку резултатите добиени со примена на скенирачка електронска микроскопија, можно е да се добијат информации за промените во структурата на деналните метални биоматеријали, како и за квалитативните и квантитативните промени што настануваат при распаѓањето на деналните метални биоматеријали.

Апликативен придонес

Кандидатот ги претставува и објаснува теоретските и експериментални резултати од дисертацијата на едноставен начин, при што претставува и серија од едноставни протоколи и насоки за апликативна примена на теоретските методи во експерименталните испитувања наменети за студирање на влијанието на хемиски системи и одредени на лекови врз активноста на деналните метални биоматеријали. Сите резултати елаборирани во дисертацијата формираат солидна база за развој на експериментални дијагностички критериуми за дефинирање на активноста на денални метални биоматеријали во присуство на одредени хемиски системи. Големiot сет на симулирани волтамограми, претставените работни криви и предложените методи во теоретскиот дел од дисертацијата, овозможуваат развој на методи за практична примена на теоретските резултати за определување на брзината и за дефинирање на механизмот на распаѓање на деналните метални биоматеријали. Резултатите од микроскопските анализи овозможуваат да се добијат информации за промените во структурата на деналните метални биоматеријали, кога истите се во контакт со дефинирани хемиски системи. Сите резултати презентирани во дисертацијата даваат голем придонес во апликацијата на евтини, брзи и едноставни електрохемиски техники (како што се цикличната волтаметрија и квадратно-брановата волтаметрија) во сегментот на контрола и карактеризација на активноста на метални денални биоматеријали. Со резултатите презентирани во докторската дисертација се добиваат одговори на голем број практични прашања од областа на волтаметријата и скенирачката електронска микроскопија применети во објаснување на влијанието на одредени лекови и хемиски системи (што се во секојдневна употреба во деналната пракса) врз активноста и корозијата на деналните метални биоматеријали. Резултатите ова оваа дисертација можат да се гледаат како основа за понатамошни испитувања во оваа област.

Начин на пишување и изнесување на материјата

Докторската дисертација од кандидатот Павле Апостолоски, изработена под менторство на проф. д-р Рубин Гулабоски, редовен професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интерен ментор, и проф. д-р Ерол Шабанов, редовен професор (во пензија), како екстерен ментор, е напишана јасно, на научно и стручно ниво, испитувањата и анализите се добро систематизирани и класифицирани, а добиените резултати се презентирани на

ефективен, концизен и разбирлив начин. Добиените заклучоци се конкретни, концизни и релевантни за обработената проблематика и истите можат да бидат основа за понатамошни испитувања во областа на студирање на активноста на метални дентални биоматеријали со електрохемиски и микроскопски техники.

Конзистентност на деловите во рамките на целината

Кандидатот, преку внимателно структурирани, меѓусебно поврзани и усогласени електрохемиски и микроскопски испитувања, како и преку користење на релевантни знаења од веќе воспоставени, стандардизирани и валидирани методи, создава добро осмислена целина што ги задоволува сите критериуми за докторска дисертација. Во дисертацијата, кандидатот прецизно и на едноставен начин ги изложува и објаснува теоретските и експерименталните резултати, при што предлага и едноставни методолошки протоколи за практична примена на теоретските модели во експерименталното истражување на влијанието на одредени лекови и хемиски системи (често употребувани во пракса во денталната медицина), врз активноста на дентални метални биоматеријали. Притоа, со користење на циклична волтаметрија, квадратно-бранова волтаметрија, поврзани со скенирачка електронска микроскопија, кандидатот покажува дека може да се добие детален увид во процесите на распаѓање и активноста на денталните метални биоматеријали.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатот пред одбраната на докторската дисертација ги објави следните рецензирани научни трудови:

1. Sanja Lazarova, **Pavle Apostoloski, Rubin Gulaboski**, “*Electrochemically Induced Dimerization of Lipophilic Redox Proteins-Theoretical Insights in Protein-Film Square-Wave Voltammetry*” *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* 154 (2023) 596-603 10.1007/s00706-023-03065-4 (Impact Factor = 1.7)
2. **Pavle Apostoloski, Rubin Gulaboski**, Irreversible Inactivation of Initial Form of Water-Soluble Redox Proteins-Theoretical Study in Square-Wave Voltammetry, *Analytical & Bioanalytical Electrochemistry* 15 (2023) 137-149. (Impact Factor = 1.4)
3. **Pavle Apostoloski, Rubin Gulaboski**, Irreversible Inactivation of Initial Redox Form in Surface Electrode Mechanism-Theoretical Aspects in Square-Wave Voltammetry” *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering* (2025) (Impact Factor = 1.1)
4. Rogoleva Gjurovski, Sonja and Popovski, Vladimir and Kostadinova, Lenche and Tosheska Trajkovska, Katerina and **Apostoloski, Pavle** (2023) **Evaluation of salivary hypofunction and oral complication after radiotherapy in patients with malignant neoplasms of head and neck**. *Macedonian Medical Review*, 77 (2). pp. 88-93. ISSN 0025-1097
5. Toneva Stojmenova, Verica and Popovska, Lidija and Kokalanov, Vasko and Toneva Nikolova, Aleksandra and **Apostoloski, Pavle** (2023) **In vitro evaluation of fracture resistance of endodontic treated teeth**. *Acta Stomatologica Naissi*, 39 (88). pp. 2671-2680. ISSN 1820-1202
6. Verica and Popovska, Lidija and Kovacevska, Ivona and Mladenovski, Marko and **Apostoloski, Pavle** and Rogoleva Gjurovski, Sonja and Arsovski, Ljupka and Atanasova, Sandra and Gjorgjievski, Ljupcho (2024) **Endodontic treatment as a risk factor affecting the tooth strength**. *Arch Pub Health*, 16 (2).

7. Petrovski, Mihajlo and Stojanovic, Simona and Petrovic, Simona and Mladenovski, Marko and Nikolovski, Bruno and Stavreva, Natasa and Veljanovski, Darko and **Apostoloski, Pavle (2024) *Assessment of periodontal status among patients with fixed prosthetic reconstructions.*** Acta Stomatologica Naissi, 40 (9). pp. 2863-2872. ISSN 1820-1202

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „СТУДИЈА НА АКТИВНОСТА НА ДЕНТАЛНИ БИОМАТЕРИЈАЛИ СО ПРИМЕНА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКИ И МИКРОСКОПСКИ ТЕХНИКИ“ и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати.

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

Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „СТУДИЈА НА АКТИВНОСТА НА ДЕНТАЛНИ БИОМАТЕРИЈАЛИ СО ПРИМЕНА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКИ И МИКРОСКОПСКИ ТЕХНИКИ“, пријавена и изработена од кандидатот Павле Апостолоски, и да одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Киро Папакоча, претседател, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Рубин Гулабоски, член, интерен ментор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Ерол Шабанов, член, екстерен ментор, Стоматолошки факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, с.р.

Проф. д-р Софија Царчева-Шаља, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Катерина Златановска, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „КОРЕЛАЦИЈА НА МУТАЦИСКИОТ ПРОФИЛ И МИКРОСАТЕЛИТСКАТА НЕСТАБИЛНОСТ КАКО ПРОГНОСТИЧКИ БИОМАРКЕРИ ЗА КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ И НЕГОВИТЕ КЛИНИЧКО-ПАТОЛОШКИ ПАРАМЕТРИ”, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП

Со Одлука бр. 0206-585/6 донесена на 15.8.2025 год. на 103. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Корелација на мутацискиот профил и микросателитската нестабилност како прогностички биомаркери за колоректален карцином и неговите клиничко-патолошки параметри” и на англиски јазик „Correlation of mutational profile and microsatellite instability as prognostic biomarkers for colorectal cancer and its clinico-pathologic parameters“, пријавена и изработена од кандидатката д-р Благоица Крстеска, во состав:

- **вонр. проф. д-р Џенгис Јашар**, претседател;
- **проф. д-р Невенка Величкова**, член и интерен ментор;
- **вонр. проф. д-р Магдалена Богдановска-Тодоровска**, член и екстерен ментор;
- **вонр. проф. д-р Вања Филиповски**, член;
- **вонр. проф. д-р Катерина Кубелка-Сабит**, член.

Комисијата во горенаведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

1. **Анализа на трудот**

Докторската дисертација која е пријавена и доставена од страна на докторандот д-р Благоица Крстеска, специјалист по патолошка анатомија, претставува оригинален труд, кој е во согласност со програмата на третиот циклус на студии на студиската програма: Базични и клинички науки во медицината. Истата е напишана на 126 страници, А4 формат, со вкупно 40 табели, 58 слики и 124 литературни цитати, најголем дел од нив публикувани во последните десет години. Содржината во трудот опфаќа осум поглавја, организирани по следниот редослед: *Вовед, Мотив на истражувањето, Цел на истражувањето, Материјал и методи, Резултати и дискусија, Заклучок и Користена литература*. Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во воведниот дел од трудот, докторандот д-р Благоица Крстеска го објаснува основниот мотив за ова истражување, недвосмислено ги наметнува целите на истражувањето и ја објаснува општествената и научната оправданост за изработка на оваа тема, како и клиничкото значење на резултатите кои произлегуваат од истата. Докторандот д-р Крстеска елоквиентно ги евалуира и цитира досегашните истражувања и публикации поврзани со колоректалниот карцином (КРК), како трета најчеста малигна неоплазма во светот и втора

водечка причина за смрт асоцирана со карцином. Освен на досегашниот литературен преглед поврзан со темата, д-р Крстеска основниот концепт на истражувањето го базира и на своето досегашно професионално искуство и медицина базирана на докази. Имајќи предвид дека КРК по инциденца е на второ место кај жените по карциномот на дојка и на трето место кај мажите по карциномот на простата и белите дробови и истиот има различен молекуларен профил и клиничка прогноза, стадиумот на болеста заедно со останатите прогностички параметри и молекуларните тестирања се од клучна важност за избор на третманот и проценка на ризикот од рецидив на болест. Во овој дел докторандот ги нотира досегашните истражувања и објавени студии кои потврдуваат дека молекуларната патологија на КРК е хетерогена и вклучува генетски и епигенетски абнормалности. Ги опишува и евалуира двете патеки или механизми кои доведуваат до појава на КРК. Првата е APC (*adenomatous polyposis coli*)/ β -*catenin* патеката, која е активирана во класичната аденом-карцином секвенца. Втората е патеката на микросателитска нестабилност, која е асоцирана со дефекти во гените кои учествуваат во поправка на погрешно спарените бази во ДНК, што доведува до акумулација на мутации во микросателитските региони на геномот. Долгогодишното професионално искуство на д-р Крстеска, како и литературниот преглед, укажуваат дека КРК се третира со мултимодална терапија во прва линија, која вклучува хируршки третман, хемотерапија и радиотерапија. Имајќи предвид дека молекуларните генетски анализи се интегриран дел од планот за третман на КРК, изборот на системска терапија се базира на резултатите од молекуларните тестирања. Така, детекцијата на мутации на KRAS (Kirsten rat sarcoma) и NRAS (Neuroblastoma rat sarcoma) гените е мандаторна при изборот на *anti-EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) терапијата, што е доволен и оправдан императив за ова истражување. Од тие причини, д-р Крстеска јасно и недвосмислено ја поставува главната цел на оваа докторска дисертација, а тоа е да се направи корелација на мутацискиот статус на КРК за најчестите мутации на KRAS, NRAS и BRAF (B Rapidly accelerated fibrosarcoma), потоа MMR (Mismatch repair) статусот, експресијата на PD-L1 (Programmed death-ligand 1) и HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) со клиничко-патолошките параметри (возраст, пол, големина на тумор, локализација на тумор, градус, лимфо-васкуларна инвазија, pT категорија, pN категорија, стадиум на болест) во прилог на негово рано дијагностицирање и подобар персонализиран третман на болеста.

Во делот **Материјал и методи** докторандот го објаснува дизајнот на студијата, во кој наведува дека станува збор за ретроспективно-проспективна студија која е изработена на одделот Лабораторија за хистопатологија и цитологија во Клиничка болница „Аџибадем Систина“. Студијата е во согласност со Правилникот на Комитетот за етички прашања при Факултетот за медицински науки во Штип и со Законот за заштита на личните податоци. Обработени се ткивни примероци од претходно обработен оперативен материјал од 152 пациенти со дијагностициран КРК. Од архивскиот материјал, одбрани се репрезентативни примероци од туморското ткиво за молекуларна анализа. Во хистопатолошките наоди, каде што се прецизирани полот и возраста на пациентите, направен е макроскопски опис на оперативниот материјал кој вклучува димензии на ресектатот, големина на туморот и негова локализација во однос на ресекционите маргини, останати и друг тип на лезии и број на

изолирани лимфни јазли. Микроскопскиот дел од извештајот вклучува: хистолошки тип на туморот, степенот на хистолошка диференцијација, нуклераниот градус, длабочината на туморската инвазија, лимфатична и венска инвазија и број на регионални лимфни јазли со присутни метастази. Стадиумот на болеста се одредува согласно со критериумите на TNM (Tumor, Node, Metastasis) класификацијата од UICC (*Union for International Cancer Control*). Пресеците од туморското ткиво се обработени во автоматизиран систем за имунохистохемија *Ventana BenchMark Ultra*. Користени се антитела од панелот за КРК. На парафинските пресеци од репрезентативно туморско ткиво се одредуваа мутации во Cobas z 480 апарат за автоматизирана амплификација и детекција на нуклеински киселини. Се користеа следните тестови по процедура од производителот: cobas KRAS Mutation test и NRAS/BRAF Mutation Test.

Во поглавјето **Резултати** д-р Крстеска систематски ги презентира резултатите од истражувањето сумирајќи ги најпрво според поставените и однапред утврдени цели на трудот. Анализирани се ткивни материјали од 152 пациенти со дијагностициран КРК, од кои 98 (64,47%) се машки, а 54 (35,53%) женски. Пациентите се на возраст од 34 до 89 години, просечната возраст е $68,4 \pm 11,3$ години, доминирале пациенти постари од 50 години, 137 (90,13%). Најголем број од случаите се со умерено диференирани аденокарциноми 75,66%. Анализата на колоректалните карциноми во однос на стадиумот на болеста потврдува дека дијагностицираните пациенти се најчесто во стадиум IIIВ (35,53%). Лимфатична инвазија најдена е кај 86,84% од туморите и венска инвазија кај 63,82% од туморите.

KRAS/NRAS мутации беа детектирани кај 47 (30,92%) пациенти, BRAF мутации кај 11 (7,24%) пациенти, додека dMMR (deficient mismatch repair) статусот, како сурогат маркер за микросателитска нестабилност, е утврден кај 15 (9,87%) пациенти. KRAS/NRAS мутациите не беа сигнификантно асоцирани со полот ($p=0,4$) и возраста ($p=0,83$).

Просечната возраст на KRAS/NRAS позитивните пациенти беше $66,7 \pm 10,6$ години, KRAS/NRAS негативните пациенти беа на просечна возраст од $68,0 \pm 12,1$ години, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0,55$)

Метастази во регионалните лимфни јазли беа откриени кај 99 (65,13%) пациенти, 33 (70,21%) со KRAS/NRAS мутации, 66 (62,86%) пациенти без мутации, при што оваа разлика не била статистички сигнификантна. Пациентите од двете групи најчесто и подеднакво имале тумор дијагностициран со N1c категорија (21,28%), а потоа со N2b категорија (19,15% vs 17,14%). Далечни метастази имале 3 (6,38%) KRAS/NRAS позитивни и 9 (8,57%) KRAS/NRAS негативни пациенти, без статистички сигнификантна разлика. Сите пациенти со далечни метастази имале тумор во M1 категорија (4,26% и 4,76% соодветно, пациенти со и без KRAS/NRAS мутации во M1a; 2,13% и 3,81% соодветно, пациенти со и без KRAS/NRAS мутации во M1c категорија.

BRAF мутациите не биле сигнификантно асоцирани со полот ($p=0,475$) и возраста на пациентите ($p=1,0$). Машките пациенти биле застапени со 54,55% и 65,25%, соодветно во групите со и без мутации, женските со 45,45% и 34,75%, соодветно во групите со и без мутации. Просечната возраст на пациентите со BRAF мутации е $72,1 \pm 12,7$ години. Пациентите без мутации се

на просечна возраст од $68,5 \pm 11,3$ години; статистички несигнификантна беше разликата во просечната возраст на пациентите со/без BRAF мутации ($p=0,32$). BRAF мутацискиот статус беше сигнификантно асоциран со деснострана локализација на туморот ($p=0,01$), при тоа 54,55% пациенти со мутации, а 20,71% без мутации имале тумор во десниот колон; 45,45% пациенти со BRAF мутации и 79,29% без мутации имале тумор со локализација во левиот колон. BRAF мутациите биле сигнификантно асоцирани со повисок стадиум на болеста ($p=0,034$). Во групата без BRAF мутации туморот најчесто бил дијагностициран во стадиум IIIB (36,17%), следено со тумор во IIA стадиум (24,82%). Во поединечните компарации на стадиумите, како статистички сигнификантна се потврди почестата застапеност на тумори во IIA стадиум кај пациенти без BRAF мутации (24,82% vs 0%, $p=0,049$), и почестата застапеност на тумори во IVC стадиум кај пациентите со мутации (27,27% vs 2,13%, $p<0,0001$).

MMR статусот не бил сигнификантно асоциран со полот ($p=0,85$) и возраста на пациентите ($p=0,17$). Гранична статистичка сигнификантност беше најдена во различната дистрибуција на тумори со градус 1, 2 и 3, во зависност од MMR статусот ($p=0,054$). Умерено и лошо диференцираните тумори беа застапени со 53,33% и 46,67% соодветно, во групата dMMR тумори; додека со 78,1% и 18,25% соодветно, во групата pMMR тумори. MMR статусот е сигнификантно асоциран со локализација на туморот на десната страна ($p=0,00037$); кај 60% dMMR тумори и 19,12% pMMR тумори беше дијагностициран тумор на десната страна на колонот.

HER2 експресијата е најдена кај 36 односно 40% од метастатските случаи, додека PD-L1 експресијата е потврдена кај 17 (11,18%) пациенти, односно 19% од метастатските случаи. Просечната возраст на HER2 позитивни пациенти е $69,1 \pm 12,8$ години, HER2 негативните пациенти се на просечна возраст од $67,4 \pm 10,3$ години, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0,47$). Не постои статистичка сигнификантна асоцијација меѓу HER2 статусот со лимфатични емболуси ($p=0,27$) и емболуси во венските крвни садови ($p=0,76$). PD-L1 експресијата не е сигнификантно асоцирана со полот ($p=0,38$) и возраста на пациентите ($p=0,64$). Просечната возраст на PD-L1 позитивните пациенти е $68,7 \pm 11,9$ години, PD-L1 негативните пациенти беа на просечна возраст од $67,9 \pm 11,3$ години; статистички несигнификантна беше разликата во просечната возраст на пациентите со/без PD-L1 експресија ($p=0,8$).

Во поглавјето *Дискусија*, кое се надоврзува на резултатите во докторската дисертација, докторандот симплифицирано и во континуитет ги компарира добиените резултати и заклучоци со досегашните публикувани студии на оваа тема, споредувајќи ги детално. Во последното поглавје *Заклучоци* детално се презентирани и сумирани сите елементи на истражувањето, согласно со поставените и детерминирани цели и претходно нотирани резултати од студијата. На крајот во поглавјето *Литература* следуваат библиографските податоци или референци, најголем дел од нив публикувани во последните десетина година.

2. Научен придонес

Врз база на статистички обработените и прикажани резултати од

истражувањето во оваа докторска дисертација може да го истакне следниот научен придонес и препораки кои се резултат на претходно споменатите заклучоци од студијата: КРК најчесто се дијагностицира во напреднат стадиум ППВ, односно метастатски КРК. Истиот има лоши прогностички параметри како лимфоваскуларна инвазија и висок градус. КРК е со доминантна локализација во левиот колон, најчесто во ректумот со висока фреквенција на KRAS/NRAS мутации. Овие KRAS мутации немаат сигнификантна корелација со стадиумот на болеста и Т, N, М категориите, ниту со градусот на туморот и лимфоваскуларната инвазија. Најголем дел од KRAS мутациите се потврдени кај тумори со локализација во левиот колон, додека BRAF мутациите покажаа сигнификантна корелација со локализација во десниот колон. Сигнификантна корелација со локализацијата на туморот во десниот колон покажаа и туморите со dMMR статус. BRAF мутациите сигнификантно корелираат со висока Т категорија на туморот, односно подлабока инвазија во сидот, како и со повисок градус G3 на туморот и повисок стадиум на болеста III или IV. BRAF мутациите немаат сигнификантна корелација со N, М категоријата на туморот и лимфоваскуларната инвазија. Позитивна експресија на HER2 нема сигнификантна корелација со Т, N, М категориите, градусот и лимфоваскуларната инвазија, како и BRAF мутациите и MMR статусот. Експресијата на HER2 е поврзана со локализација во левиот колон и KRAS мутации. Позитивна експресија на PD-L1 нема сигнификантна корелација со Т, N, М категориите, градусот и лимфоваскуларната инвазија, како и KRAS мутациите и MMR статусот. PD-L1 експресија над 50% е поврзана со локализација на туморот на десната страна, висок туморски градус и присуство на BRAF мутации. Оригиналниот придонес од оваа докторска дисертација е во прилог на потребата од рефлексно тестирање на:

- сите колоректални карциноми за одредување на MMR/MSI статусот;
- KRAS/NRAS и BRAF мутации кај метастатските случаи;
- HER2 експресија кај нересектибилните случаи.

Докторската дисертација е работена според Правилникот на трет циклус студии и во неа постои конзистентност на деловите во рамките на целиот труд. Добиените резултати статистички се обработени и презентирани на ефективен, концизен и разбирлив начин. Заклучоците се конкретни и самите по себе можат да бидат мотив за понатамошни истражувања и претклинички и клинички студии.

3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката д-р Крстеска пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следниве рецензирани научни трудови:

1. Krsteska, Blagica and Filipovski, Vanja and Kubelka-Sabit, Katerina and Jasar, Dzensis and Velickova, Nevenka (2025) [*Influence of Covid 19 on the diagnosis of colorectal cancer at clinical hospital Acibadem-Sistina in Skopje-study of 264 cases.*](#) Medicus, 30 (1). pp. 60-63. ISSN 1409-6366

2. Krsteska, Blagica and Filipovski, Vanja and Kubelka-Sabit, Katerina and Jasar, Dzensis and Bogdanovska Todorovska, Magdalena and Velickova, Nevenka (2025) [*Braf mutation in colorectal carcinoma is associated with tumor depth, location, grade and pd-l1 expression: single center experience.*](#) Academic Medical Journal, 5 (1). pp. 10-17. ISSN 2671-3853

3. Krsteska, Blagica and Filipovski, Vanja and Kubelka-Sabit, Katerina and Jasar, Dzensis and Bogdanovska Todorovska, Magdalena and Velickova, Nevenka (2024) [*PD-L1 expression in metastatic colorectal carcinoma*](#). *Archive of Oncology*, 30 (1S). p. 30. ISSN 0354-7310 eISSN: 1450-9520

4. Krsteska, Blagica and Filipovski, Vanja and Kubelka-Sabit, Katerina and Jasar, Dzensis and Bogdanovska Todorovska, Magdalena and Velickova, Nevenka (2025) [*Expression of HER2 and PD-L-1 in colorectal carcinoma-single center analysis*](#). *International Journal Knowledge*, 68 (4). pp. 373-378. ISSN 1857-923X

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „**Корелација на мутацискиот профил и микросателитската нестабилност како прогностички биомаркери за колоректален карцином и неговите клиничко-патолошки параметри**“ и на англиски јазик „**Correlation of mutational profile and microsatellite instability as prognostic biomarkers for colorectal cancer and its clinicopathological parameters**“ и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални резултати. Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет ги исполнува условите потребни за понатамошна нејзина презентација и одбрана. Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „**Корелација на мутацискиот профил и микросателитската нестабилност како прогностички биомаркери за колоректален карцином и неговите клиничко-патолошки параметри**“, пријавена и изработена од докторандот д-р Благица Крстеска и да одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Вонр. проф. д-р Џенгис Јашар, претседател, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

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

Вонр. проф. д-р Магдалена Богдановска-Тодоровска, член и екстерен ментор, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, с.р.

Вонр. проф. д-р Вања Филиповски, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Вонр. проф. д-р Катерина Кубелка-Сабит, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

ПРЕГЛЕД
на прифатени теми за изработка на докторски трудови
од Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3

	Број и датум на Одлука за прифаќање на темата	Назив на темата		Име и презиме на ментори	Име и презиме на студент
		На македонски јазик	На англиски јазик		
ФМН	Бр.0206-589/2 од 15.8.2025 г.	„Компликации при фако хирургија на катаракта кај пациенти со псевдоексфолијативен синдром и глауком и постоперативен исход“	„Complications of phaco cataract surgery in patients with pseudoexfoliative syndrom and glaucoma and postoperative outcome“	Интерен ментор проф. д-р Невенка Лабан-Гучева, екстерен ментор проф. д-р Милена Голубовиќ-Арсовска	Александар Мишев
ФМН	Бр.0206-589/3 од 15.8.2025 г.	„Мутации во хроматински регулаторни гени и нивната асоцијација со туморен мутациски товар и одговор на имунотерапија кај меланом“	„Mutations in chromatin regulator genes and their association with TMB (Tumor mutational burden) and response to immunotherapy in melanoma“	Интерен ментор проф. д-р Андреј Петров, екстерен ментор проф. д-р Емилиос Лалас	Анџелка Илиева
ФМН	Бр.0206-589/5 од 15.8.2025 г.	„Влијание на фибрин богат со тромбоцити PRF во зараснување на рани и регенерација на коска по апикотомија“	„Influence of platelet rich fibrin PRF on wound healing and bone regeneration after apicotomy“	Интерен ментор проф. д-р Наташа Лонгурова, екстерен ментор проф. д-р Даниела Велеска-Стевковска	Елизабета Стевковска-Цветковска

ПРЕГЛЕД
на наслови на теми за изработка на магистерски и специјалистички трудови
одобрени од наставно-научниот совет на единицата

Билтен 1.9.2025 година				
ФИЛОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ	1. Анксиозноста во наставата по англиски јазик кај средношколци во Република Северна Македонија	1902-179/7 од 13.8.2025 год.	Проф. д-р Нина Даскаловска	Анастасија Анастасова