

**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 „квадратно-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*, *Квадратно-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 интересен 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.