

**РЕФЕРАТ**  
**ЗА ИЗБОР НА АСИСТЕНТ ВО НАСТАВНО-НАУЧНИТЕ ОБЛАСТИ**  
**ФАРМАЦЕВТСКА ХЕМИЈА И ИНСТРУМЕНТАЛНИ МЕТОДИ ВО ФАРМАЦИЈАТА**  
**НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ**  
**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ВО ШТИП**

Со Одлука бр.2002-40/13 од 28.1.2022 година донесена на 271. седница на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки, одржана на 28.1.2021 година, определени сме за членови на Рецензентска комисија за избор на асистент за наставно-научните области фармацевтска хемија (30600) и инструментални методи во фармацијата (30705) на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип во следниов состав:

- **д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска**, редовен професор за наставно-научните области фармацевтска хемија и радиофармација, вработена на Факултетот за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип – претседател;
- **д-р Биљана Ѓоргеска**, редовен професор за наставно-научната област аналитика на лекови и аналитичка хемија, вработена на Факултетот за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип – член;
- **д-р Зорица Арсова-Сарафиновска**, редовен професор за наставно-научните области клиничка фармација и инструментални фармацевтски анализи, вработена на Факултетот за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип – член.

Конкурсот за овој избор беше објавен во весниците „Слободен печат“ и „Коха“ од 27.12.2021 година и во предвидениот рок се пријави **м-р Паулина Апостолова**, магистер по фармација и специјалист по испитување и контрола на лекови, вработена како лаборант на прв циклус студии на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип.

Врз основа на приложената документација од кандидатката, чест ни е на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки да му го поднесеме следниов

### ИЗВЕШТАЈ

#### **Биографски податоци**

М-р Паулина Апостолова е родена на 31.5.1989 година во Штип, каде што завршува основно и средно образование со континуиран одличен успех.

Од 2007 г. се запишува на Фармацевтскиот факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Дипломира во 2012 година со просечен успех 8,00 и освоени 300 кредити со што се стекнува со академското звање магистер по фармација.

Од септември 2012 година до февруари 2013 година е вработена во Аптека „Радо лек“ во Штип, а од март 2013 до мај 2016 година е ангажирана како демонстратор (волонтер) на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип по предметите Органска хемија, Биоорганиска хемија, Инструментални фармацевтски анализи и Фармацевтска хемија.

Од мај 2016 година е во редовен работен однос како лаборант за поддршка во практичната настава по предметите Фармацевтска хемија 1, 2 и 3, Инструментални фармацевтски анализи, Аналитика на лекови 1 и 2, Органска хемија и Биоорганиска хемија на прв циклус на студии на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Катедра по аналитика на лекови и фармацевтска хемија. Во исто време активно е вклучена во сите научноистражувачки проекти на Лабораторијата за радиофармација.

Во јануари 2014 г. го положува државниот испит и се стекнува со лиценца за работа од Фармацевтска комора на РСМ.

Кандидатката активно се служи со англиски јазик (Cambridge English Entry Level Certificate in APTIS – C).

## *Законски услови кои треба да ги исполнува кандидатот за избор во звање асистент*

### **Општи услови за избор:**

Кандидатката м-р Паулина Апостолова ги завршува интегрираните студии на Фармацевтскиот факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (300 кредити) со просечен успех 8,00 и се стекнува со звање магистер по фармација.

Кандидатката м-р Паулина Апостолова во 2021 г. положува специјалистичкиот испит од областа на здравствените специјализации по испитување и контрола на лекови со наслов „Развој и валидација на HPLC метод за определување на содржината на метилпреднизолон ацепонат во крем“, при што се стекнува со звање специјалист по испитување и контрола на лекови.

Објавени научни трудови во референтни научни публикации во последните години:

*Објавени научноистражувачки трудови од соодветните области во референтна научна публикација - научно списание со фактор на влијание*

Ред. број	Автори	Наслов на трудот	Наслов на списание	Фактор на влијание
1.	Wanjeh DM, Alemu Marie A, Sterjova M, Arsova-Sarafinowska Z, Apostolova P, Janevik-Ivanovska E.	Standardization of a method for freeze drying of antibodies as ready to use therapeutic radiopharmaceutical	Farmacia 68(1). pp.142-149 (2020)	I.F = 1,35

*Објавени научноистражувачки трудови од соодветните области во референтна научна публикација – меѓународни научни списанија*

Ред. број	Автори	Наслов на трудот	Наслов на списание	Година на излегување на списанието
2.	Sterjova M, Apostolova P, Dzodic P, Smilkov K, Gjorgieva Ackova D, Janevik-Ivanovska E	Trastuzumab and its radioimmunoconjugates in treatment of cancer.	Macedonian Pharmaceutical Bulletin, 62. pp. 417-418 (2016)	2001
3.	Alemu A, Wanjeh DM, Tripunoski T, Apostolova P, Janevik-Ivanovska E	Spect and pet radiopharmaceuticals for the diagnosis of infectious and inflammatory foci.	Journal of Pharmaceutical and Medical Research (EJPMR) 5 (3). pp. 170-186. (2018)	2015

4.	Sterjova M, Dzodic P, Ruskovska T, Apostolova P, Risteski M, Janevik-Ivanovska E.	Preparation and integrity examination of freeze dried kit of trastuzumab-immunoconjugates and cold labeled immunoconjugates by applying SDS-PAGE electrophoresis.	Acta Medica Medianae, 58(3).pp 15-23 (2019)	1962
5.	Rustemi Z, Wanjeh DM, Apostolova P, Gjorgoski I, Janevik-Ivanovska Emilija.	The reliability of the analytical methods for determination of conjugated antibodies after final preparation in serum samples of rat.	Knowledge – International Journal. 46(4). pp. 511-5194.(2021)	2009
6.	Sterjova M, Apostolova P, Janevik-Ivanovska E.	Употреба на Herceptin® (трастузумаб) и неговиот конјугат Kadcyra® (трастузумаб-емтанзин) во терапија на рак на дојка.	Фармацевтски информатор (стручно списание) 42. pp. 511-5194. (2015)	

- Кандидатката активно се служи со англиски јазик и поседува Cambridge English Entry Level Certificate in APTIS – C.
- Кандидатката поседува исклучителна способност лабораториска дејност врзана за редовната рутинска активност со студентите, соработка со професорите и асистентите, како и активно учество во научноистражувачката работа во Лабораторијата за радиофармација и Катедрата по аналитика на лекови и фармацевтска хемија. Во периодот од нејзиното редовно вработување, а и претходно како волонтер-демонстратор, активно е вклучена во подготовка и реализација на практичната настава за студентите од прв циклус студии на фармација, како и во реализација на сите меѓународни научноистражувачки проекти. Автор/коавтор е на повеќе научни и стручни трудови во списанија со фактор на влијание, во меѓународно признаени списанија и стручно списание за фармацевти.

#### Посебни услови:

Учество во научноистражувачки проекти, односно значајни достигнувања во примената на научноистражувачките резултати - Кандидатката м-р Паулина Апостолова во периодот од 2016 година до денес е учесник во три меѓународни проекти:

2017 – 2021 г. – проект од МААЕ (Меѓународна агенција за атомска енергија) „Developing, Testing and Installing E-learning System for African Member States (RAF6049)“ / Развивање, тестирање и инсталирање на систем за електронско учење за африканските земји - RFP No. 34923

- соработка со Универзитетот во Ферара, Италија – учесник

2020 – 2024 г. – проект COST Action CA19114 (European Cooperation in Science and Technology) – „Network Radiopharmaceuticals (NOAR)“/ Мрежа за оптимизација на обележани радиофармацевтици со Астатин-211

- MC member/член на борд, учесник

2021 (јуни-декември) – проект EU4TECH (EU-funded project supporting technology development and commercialisation) - PoC Western Balkans, Project number 049: ACLEMETH

- Knowledge Transfer – Active Learning Methodologies in Good Manufacturing Practices“ / Трансфер на знаење - активни методологии за учење во добрите практики за производство – учесник.

### **Наставно-образовна и научноистражувачка дејност**

Својата наставно-образовна дејност м-р Паулина Апостолова ја започнува уште во 2013 година, кога е ангажирана за реализација на практичната настава при Факултетот за медицински науки, како демонстратор-волонтер на студиската програма Фармација. Во 2016 година е редовно вработена како лаборант на прв циклус на студии и активно е вклучена во подготовката за реализација на практичната настава. Истовремено активно е вклучена во реализацијата научноистражувачките активности на Лабораторијата за радиофармација. Со завршувањето на здравствената специјализација од областа на испитување и контрола на лекови и стекнувањето на звањето специјалист, кандидатката се стекнува со компетенции за самостојно вршење на аналитичка дејност што претставува голема придобивка во идните истражувачки-апликативни дејности на катедрата и лабораторијата каде што припаѓа.

Како резултат на нејзиниот научноистражувачки труд и учеството во домашни и меѓународни проекти во последните години м-р Паулина Апостолова има објавено 1 труд печатен во списание со фактор на влијание (SCI листа, Clarivate analytic/ Thomson Reuters) и 4 научни трудови и кратки комуникации во меѓународни научни списанија:

1. Wanjeh DM, Alemu Marie A, Sterjova M, Arsova-Sarafinovska Z, **Apostolova P**, Janevik-Ivanovska E. Standardization of a method for freeze-drying of antibodies as ready to use therapeutic radiopharmaceutical. Farmacia 2020; 68(1).pp.142-149. ISSN 0014-8237 – IF=1.35

Овој труд е од оригинално истражување и има за цел да го покаже развиениот скратен дводневен метод на лиофилизација на моноклоналните антитела, како и неговата стандардизација, за „ready-to-use“ радиофармацевтски препарати и потоа да се определи стабилноста и интегритетот на вака добиениот лиофилизат. Методи кои се користени за определување на стабилноста и интегритетот, односно квалитативни параметри, се инфрацрвена спектроскопија, време потребно за реконституција на колачињата од лиофилизат и профили од гел-филтрација со спектрофотометриски метод. Добиените резултати покажуваат дека со дводневниот протокол се добиваат лиофилизати кои се стабилни, со исти карактеристики како и тридневниот, со пократко време за негова изведба.

2. Sterjova M, **Apostolova P**, Dzodic P, Smilkov K, Gjorgieva Ackova D, Janevik-Ivanovska E. Trastuzumab and its radioimmunoconjugates in treatment of cancer. Macedonian Pharmaceutical Bulletin 2016; 62. pp. 417-418. ISSN 1409 – 8695

Во овој труде даден фокус на достигнувањата во формулирање на радиоимуноконјугати на Трастузумаб за таргет на HER-2 позитивен канцер клетки. Како изотопи кои најчесто се користат, како за дијагностички, така и за терапевтски цели, наведени се:  $^{99m}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ , кои преку бифункционални хелатори се поврзани со Трастузумаб. Детекцијата на радиоимуноконјугатите може да се изврши со гама камера или со позитронско-емисиона томографија. Како идна цел која е поставена од овој труд е пронаоѓање на стабилен имуноконјугат кој ќе биде обележан со радиоизотоп за понатмошна *in vitro* карактеризација и *in vivo* биодистрибуција.

3. Alemu A, Wanjeh DM, Tripunoski T, **Apostolova P**, Janevik-Ivanovska E. Spect and pet radiopharmaceuticals for the diagnosis of infectious and inflammatory foci. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research (EJPMR) 2018; 5 (3). pp. 170-186. ISSN 2394-3211

Во овој ревијален труд е направен преглед на предностите и недостатоците на радиофармацевтиците кои даваат информација за местото на лезија и молекуларните и функционалните шеми на инфективните и воспалителните болести, па затоа и имаат важна улога во нивно дијагностицирање и следење. Исто така, во трудот е потенцирано

дека се развиени многу радиофармацевтици, но идеалниот сè уште не е пронајден. Дури и од достапните радиофармацевтици, само мал дел се користат во клиничката пракса, што остава простор за научно истражување и развој на ова поле.

4. Sterjova M, Dzodic P, Ruskovska T, **Apostolova P**, Risteski M, Janevik-Ivanovska E. Preparation and integrity examination of freeze dried kit of trastuzumab-immunoconjugates and cold labeled immunoconjugates by applying SDS-PAGE electrophoresis. Acta Medica Medianae 2019; 58(3).pp 15-23. ISSN 1821-2794

Овој оригинален научен труд го прикажува зачуваниот интегритет на антителото по формирање на имуноконјугати во облик на лиофилизат. Како метод за испитување користени се гел електрофореза со натриум додецил сулфат, електрофореза изведена во редуцирачки услови. Резултатите укажуваат дека конјугатите на Трастузумаб, ладно обележаните формулации и немодифицираниот Трастузумаб даваат исти две фракции на гелот, на големина околу 50kDa и 25kDa. Заклучокот е дека по постапките на прочистување на антителото од дозираната форма во која е достапен, негова формулација како имуноконјугат, лиофилизација и ладно обележување на начинот кој е објаснет во овој труд, се добиваат стабилни формулации кои може понатаму да се испитуваат со обележување со радиоизотоп, за да се определи неговата потенцијална улога за дијагностички и терапевтски цели.

5. Rustemi Z, Wanjeh DM, **Apostolova P**, Gjorgoski I, Janevik-Ivanovska Emilija. The reliability of the analytical methods for determination of conjugated antibodies after final preparation in serum samples of rat. Knowledge – International Journal 2021; 46(4). pp. 511-519. ISSN 2545-4439 1857-923X

Во овој труд е даден фокус на методот за добивање на конјугирани антитела (Rituximab), како и употребата на HPLC метод за идентификација на овој тип антитела во примерок од серум, по нивна интравенска апликација на анимален модел – стаорец. Дополнително, во трудот се дадени и насоки за тоа како добиените експериментални податоци може да се искористат за компјутерска симулација на фармакокинетското однесување на овие имуноконјугати. Во резултатите се дадени предностите и недостатоците на овој технолошки процес.

Активностите и ангажманот во научноистражувачката дејност на м-р Паулина Апостолова се видливи и преку нејзиното учество како автор/коавтор на трудови презентирани на научни и стручни собири, издадени во зборници на трудови од научни собири, во земјава и во странство:

6. Apostolova P, Sterjova M, Smilkov K, Gjorgieva Ackova D, Janevik- Ivanovska E. The Benefits of ISO/IEC 17025 Accreditation of Radiopharmacy laboratory. 4th Balkan Congress of Nuclear Medicine, Ohrid, R. Macedonia. 3-6 September, 2015; pp.90
7. Apostolova P, Delipetrevka K, Smilkov K, Gjorgieva Ackova D, Sterjova M, Janevik-Ivanovska E. Accreditation of the Laboratory of Radiopharmacy – requested requirements or need of challenge. International Symposium at Faculty of Medical Sciences “Current achievements and future perspectives in medical and biomedical research”, 24 Nov 2015, Stip, Macedonia. pp.115-116
8. Apostolova P, Sterjova M, Smilkov K, Gjorgieva Ackova D, Delipetrevka K, Janevik-Ivanovska E. Implementation of ISO 17025 Standard and accreditation process of Radiopharmacy Laboratory. 11th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology; 54th Annual Autumn Meeting of the Korean Society of Nuclear Medicine; 14th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine, 31 Oct - 04 Nov 2015, Jeju, South Korea. pp.133
9. Sterjova M, Dzodic P, Apostolova P, Janevik-Ivanovska E. Possibilities for formulation of Trastuzumab - radioimmunoconjugates. In: Workshop “From Molecules to Functionalized Materials“ 1-5 September 2016, Ohrid, Republic of Macedonia. pp.48
10. Sterjova M, Janevik-Ivanovska E, Apostolova P, Dzodic P. Freeze dried kit formulation of trastuzumab-immunoconjugates. In: 17th CEEPUS Symposium and Summer School on Bioanalysis. 2017. pp.58

11. Sterjova M, Dzodic P, Apostolova P, Drakalska E, Ilieva S, Janevik- Ivanovska E. SDS-PAGE electrophoresis – technique for integrity examination of antibodies. In: Прв конгрес на студенти по општа медицина, 09-10 May 2018, Stip, Macedonia
12. Rustemi Z, Sterjova M, Apostolova P, Delipetrevka K, Janevik-Ivanovska Emilija. Prediction of human pharmacokinetics for radiopharmaceuticals based on pharmacokinetics in pre-clinical animal models. In: International congress of natural, health sciences and technology, 15-17 May 2019, Tetovo, Macedonia

### **Стручно-апликативна и организациско-развојна дејност**

М-р Паулина Апостолова е член на Фармацевтска комора на РСМ, а како дел од стручно-апликативната дејност, во последните години објавила 1 труд во стручното списание „Фармацевтски информатор“:

Sterjova M, **Apostolova P**, Janevik-Ivanovska E. *Употреба на Herceptin® (трастузумаб) и неговиот конјугат Kadcyra® (трастузумаб-емтанзин) во терапија на рак на дојка*. Фармацевтски информатор 2015; 38-40. ISSN 1409-8784

Во оваа публикација се нагласени предностите на моноклоналните антитела, начинот на нивно добивање и дејство. Пример кој е издвоен и детално опишан е моноклоналното антитело Трастузумаб, кое се користи за третман на рак на дојка и претставува инхибитор на HER2/неу рецепторите. Селективноста се подобрува со процес на конјугација на моноклоналните антитела со цитотоксичен лек, токсин или радиоизотопи, а како пример е посочен и опишан лекот регистриран под името Kadcyra®. Овој лек претставува конјугат на трастузумаб и цитотоксичен агенс емтанзин DM1, а опишан е и сликовито претставен начинот и местото на нивно поврзување преку линкер кој е поврзан со Fc фрагментот на антителото преку амидна врска.

Кандидатката има позитивни препораки од двајца професори кои се врвни стручњаци и препознатливи имиња во научната и истражувачката дејност во земјава и во странство, цитирани, релевантни и респектабилни.

Целокупната научноистражувачка дејност и публикациите во кои учествува кандидатката како автор/коавтор е дадена на линкот на е-репозиториум:

<http://eprints.ugd.edu.mk/view/creators/Apostolova=3APaulina=3A=3A.html>

Кандидатката е член на неколку универзитетски или факултетски комисији:

Член на Универзитетска уписна комисија (од 2013 до 2019 година);

Претседател и член на Комисија за спроведување на попис на УГД (2016 до 2022 година).

### ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Врз основа на сите наведени податоци во извештајот и оценките за научноистражувачката и стручната дејност на кандидатката Паулина Апостолова, магистер по фармација и специјалист по испитување и контрола на лекови, нејзината целокупна активност и искуството стекнато во наставната дејност како универзитетски демонстратор и лаборант за прв циклус студии и учесник во неколку меѓународни проекти и соработки, Рецензентската комисија констатира дека истата во целост го исполнува условот за избор во звање асистент во научните области фармацевтска хемија и инструментални методи во фармацијата.

М-р Паулина Апостолова покажува исклучителна способност за научноистражувачка, стручно-апликативна и организациско-развојна дејност, како и наставно-образовна што се гледа од нејзините објавени научни и стручни трудови, учество во научни конференции, како и активна вклученост во реализацијата на меѓународни проекти.

Нејзината способност за стручна комуникација, стекнатите теоретски знаења и лабораториската експертиза, одличните комуникациски вештини и големиот ентузијазам одат во прилог на препознатлив тимски работник и соработник.

Врз основа на изложеното, Рецензентската комисија со задоволство му предлага на **Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ – Штип кандидатката м-р Паулина Апостолова да биде избрана во звање асистент во научните области фармацевтска хемија и инструментални методи во фармацијата.**

#### РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Д-р Емилија Јаневик-Ивановска, редовен професор, претседател, с.р.

Д-р Биљана Ѓоргеска, редовен професор, член, с.р.

Д-р Зорица Арсова-Сарафиновска, редовен професор, член, с.р.

ТАБЕЛА НА АКТИВНОСТИ КОИ СЕ БОДУВААТ ПРИ ИЗБОР ВО ЗВАЊЕ

Р. бр.	Наставно-образовна дејност	Поени				Вкупно
		Во земјава		Во странство		
		број	поени	број	поени	
	<b>ВКУПНО</b>					/
Р. бр.	Научноистражувачка дејност и стручно-уметнички активности	Поени				Вкупно
		Во земјава		Во странство		
		број	поени	број	поени	
1.	Научен труд објавен во списание со ИФ (прв автор, втор автор, останати автори) Бр.1	/	/	/	1x5 5	5
	Научен труд објавен во меѓународно научно списание (прв автор, втор автор, останати автори) Бр. 2, 3, 4, 5	/	3 x1 3	/	3x3 9	12
	Труд со оригинални научни резултати, објавени во зборник од трудови на научен собир	/	2x2 4	/	0	4
	Учество на научен собир со реферат (постер/усно), концерт во земјата и во странство	/	5x1 3	/	2x1.5 3	6
	Одбранета специјализација	/	6	/		6
	Учесник во научен проект (максимум во три проекти)	/	/	3x3 9	9	9
						42
	<b>ВКУПНО</b>					42



Р. бр.	Стручно-апликативна дејност и организациско-развојна дејност	Поени				
		Во земјава		Во странство		Вкупно
		број	поени	број	поени	
	<b>ВКУПНО</b>					/
	<b>ВКУПНО БОДОВИ ОД СИТЕ ОБЛАСТИ</b>					42