

## **РЕЦЕНЗІЯ**

на дисертаційну роботу

Орла Валерія Бінговича

на тему **«Розробка біоінженерних засобів магнітної нанотераностики експериментальної злоякісної пухлини»**,  
представлену на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань **16 – Хімічна та біоінженерія**

за спеціальністю **163 – Біомедична інженерія**

### **Актуальність теми дисертації.**

Дисертаційна робота присвячена розробці біоінженерних засобів для магнітної нанотераностики злоякісних пухлин. Онкологічні захворювання залишаються однією з провідних причин смертності у світі. Використання магнітних наночастинок у комбінації з індукційною гіпертермією має ряд переваг пов'язаних з більш локальною дією на пухлину, попереджуючи побічні ефекти на оточуючі тканини, та можливістю дистанційного впливу на розподіл магнітних наночастинок і сил, які вони створюють у біологічному середовищі, з допомогою зовнішніх магнітних полів.

Магнітна нанотераностика онкологічних захворювань – підхід, заснований на поєднанні діагностики та лікування з використанням магнітних наночастинок, що є перспективним завдяки медичній візуалізації пухлинних утворень радіологічними методами, такими як магнітно-резонансна томографія, ультрасонографія, рентгенографія, а також більш таргетному впливу на пухлинні клітини під дією прикладених електромагнітних і магнітних полів. Планування індукційної помірної гіпертермії злоякісних пухлин з магнітними наночастинками потребує візуалізації їхнього розподілу й структури пухлини для радіологічної оцінки відповіді на лікування. Водночас відомі біоінженерні засоби мають обмеження щодо персоналізації магніто-механохімічних ефектів, ініційованих магнітним наночастинками, зокрема реєстрації механолюмінесценції у досліджуваних зразках у рідкому стані, візуалізації розподілу кластерів магнітних наночастинок і біомеханічних характеристик пухлини, що звужує можливості застосування нанотераностики в онкологічній і радіологічній практиці.

Отже, подана дисертаційна робота, спрямована на подолання вищезазначених обмежень і розширення можливостей персоналізації магнітної нанотераностики злоякісних новоутворень, що має важливе значення у розробці та впровадженні біоінженерних засобів для діагностики та лікування злоякісних пухлин.

## **Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.**

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному.

У роботі створено дизайн ряду біоінженерних засобів для магнітної нанотераностики злоякісних пухлин. Зокрема, розроблено пристрій та проведено реєстрацію механолюмінесценції у злоякісних клітинах з рідким поживним середовищем, принциповим технічним рішенням у якому було застосування ротаційного магнітного поля для механохімічного впливу на біологічні об'єкти у рідкому стані з магнітними наночастинками. Розроблено тканиноеквівалентний фантом грудної залози із злоякісними клітинами для персоналізації планування індукційної помірної гіпертермії з магнітними наночастинками, що дозволило візуалізувати та провести текстурний аналіз просторового розподілу кластерів магнітних наночастинок під впливом постійного магнітного поля на отриманих зображеннях рентгенівського цифрового томосинтезу й ультразвукових еластограмах фантома. Досліджено вплив наночастинок на основі оксиду заліза та золота, навантажених протипухлинним антибіотиком доксорубіцином, при застосуванні магнітно-дипольного аплікатора для індукційної помірної гіпертермії на параметри магнітно-резонансних зображень експериментальної моделі злоякісної пухлини карциносаркоми Уокер-256, рівні убісеміхінону, супероксидного радикала, оксиду азоту та кінетику її росту.

Обґрунтованість наукових результатів підтверджується аналізом ініційованого магніто-механохімічного ефекту магнітних наночастинок на квантовому (реєстрація фотонів механолюмінесценції), молекулярному (рівні убісеміхінону, супероксидного радикала, оксиду азоту), клітинному (текстурний аналіз зображень і виживаність клітин) й тканинному (аналіз ультразвукових і магнітно-резонансних зображень пухлин) рівнях. Отримані результати розширюють раніше відомі наукові дані щодо підходів до персоналізації магнітної нанотераностики на основі магніто-механохімічних ефектів магнітних наночастинок та можуть бути використані для пришвидшення клінічної трансляції. Достовірність отриманих наукових результатів забезпечується застосуванням біоінженерних, радіологічних, фізико-технічних, фізико-хімічних і статистичних методів дослідження, відтворюваністю експериментальних даних та порівнянням з контрольними групами.

Наукові дослідження були виконані здобувачем на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського та державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», і пов'язані з наступними науково-дослідними роботами: «Оптимізація консервативного лікування хворих на рак



грудної залози HER2/neu - (негативний) групи високого ризику прогресування захворювання» (державний реєстраційний номер: 0120U002186), «Розробити методику протипухлинної терапії первинних злоякісних пухлин кісток, засновану на магнітохімічній технології з використанням наноконструкцій» (державний реєстраційний номер: 0123U100711) та «Покращення результатів консервативного лікування хворих на рак грудної залози з низьким або негативним статусом HER2/neu на основі оптимізації та індивідуалізації методів терапії» (державний реєстраційний номер: 0123U100713) і «Holo-TEM of magnetic nanocomplexes Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-DOXO for a more effective fight against cancer» (20232024 Центральноєвропейського консорціуму дослідницьких інфраструктур CERIC-ERIC). Комітетом з Державних премій України в галузі науки і техніки (Постанова № 6 від 04.11.2022) дисертанту було призначено стипендію Кабінету Міністрів України для молодих вчених протягом 2022–2024 рр.

Отже, в дисертаційній роботі поставлені наукові завдання (аналіз наукової та патентної літератури щодо магніто-механохімічних ефектів, ініційованих впливом магнітних наночастинок з електромагнітним опроміненням, і радіологічної візуалізації злоякісних пухлин; розробка дизайну пристрою для реєстрації та дослідження механолюмінесценції злоякісних клітин, ініційованої впливом магнітних наночастинок і ротаційного магнітного поля; розробка дизайну тканинноквівалентного фантома грудної залози, проведено його радіологічну візуалізацію та текстурний аналіз отриманих зображень для персоналізованого планування індукційної помірної гіпертермії з постійним магнітним полем і магнітними наночастинами; дослідження комбінованого впливу індукційної помірної гіпертермії, постійного магнітного поля з застосуванням магнітно-дипольного аплікатора та магнітних наночастинок на радіологічну візуалізацію, текстурні параметри отриманих зображень, редокс-стан і кінетику росту експериментальної моделі злоякісної пухлини) виконано повністю. Це свідчить, що здобувач повною мірою оволодів методологією наукової діяльності згідно з поставленими в роботі завданнями.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності.**

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Орла В.Б. повністю відповідає Стандарту вищої освіти зі спеціальності **163 Біомедична інженерія** та напрямкам досліджень відповідно до освітньої програми Біомедична інженерія.

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям біомедичної інженерії.



Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Орла Валерія Бінговича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела.

### **Мова та стиль викладення результатів.**

Дисертаційна робота написана українською мовою.

Дисертація складається з вступу, п'яти розділів, висновків, списку літератури та додатків. Загальний обсяг дисертації 189 сторінок.

У розділі «Вступ» викладено актуальність досліджуваної тематики та її взаємозв'язок із сучасними науковими напрямками магнітної нанотераностіки злоякісних пухлин. Окреслено мету роботи та визначено основні завдання, що підкреслюють її наукову значущість. Представлено предмет дослідження та акцентовано увагу на його науковій та практичній новизні. Висвітлено особистий внесок автора у вирішенні поставлених завдань і підтверджено апробацію отриманих результатів через їхню публічну презентацію на міжнародних наукових конференціях і конгресах, зокрема XIV з'їзд онкологів та радіологів України, International Union for Physical and Engineering Sciences in Medicine (IUPESM) World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, European Congress of Radiology, XXII International Conference on Mechanics in Medicine and Biology (Болонський університет, Болонья, Італія); IEEE 41st International Conference on Electronics and Nanotechnology, міжнародна науково-практична конференція «Сучасний стан та перспективи біомедичної інженерії», XI міжнародна конференція «Медична фізика – сучасний стан, проблеми, шляхи розвитку, новітні технології».

Перший розділ дисертації включає аналітичний огляд, що охоплює наукову та патентну літературу щодо застосування магнітних наночастинок у тераностіці злоякісних пухлин. Висвітлено наукові підходи до використання магніто-механохімічного та теплового ефектів, ініційованих магнітними наночастинками під впливом електромагнітного опромінення, а також розглянуто методи медичної радіологічної візуалізації злоякісних пухлин.

Другий розділ представляє опис матеріалів та методів дослідження. У ньому розглянуто дизайн експериментів, характеристики застосованих матеріалів та об'єктів дослідження. Описано розроблені біоінженерні засоби, зокрема пристрій для реєстрації механолюмінесценції злоякісних клітин під впливом магнітних наночастинок і ротаційного магнітного поля. Також описано конструкцію фантома грудної залози та використання магнітно-дипольного аплікатора для персоналізованого підходу до індукційної помірної гіпертермії з магнітними наночастинками. Розділ містить аналіз та



обґрунтування методів медичної радіологічної візуалізації, включаючи рентгенівський цифровий томосинтез, ультразвукову еластографію, рентгенівську комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію. Описано застосовані методи текстурного аналізу отриманих медичних зображень і статистичної обробки експериментальних даних.

Третій розділ присвячений реєстрації механолюмінесценції злоякісних клітин у рідкому поживному середовищі. У ньому порівнюються результати спонтанної хемілюмінесценції та механолюмінесценції, ініційованої магнітними наночастинками та ротаційним магнітним полем, у клітинах карциносаркоми Уокер-256.

Четвертий розділ містить результати текстурного аналізу отриманих рентгенівських цифрових томосинтетичних зображень та ультразвукових еластограм розробленого фантома грудної залози для персоналізації планування просторового розподілу кластерів магнітних наночастинок під впливом зовнішнього постійного магнітного поля, а також досліджено життєздатність злоякісних клітин аденокарциноми грудної залози (MCF-7) у відповідь на комбіновану дію магнітних наночастинок з електромагнітним опроміненням.

П'ятий розділ відображає результати дослідження протипухлинного ефекту індукційної помірної гіпертермії з магнітними наночастинками та постійним магнітним полем на тваринах з карциносаркомою грудної залози Уокер-256. Проведено кількісний аналіз ультразвукових еластограм і магнітно-резонансних зображень тварин-пухлиноносіїв, а також оцінено зміни редокс-стану, кінетику росту та морфологічних змін після впливу індукційної магнітної гіпертермії з магнітно-дипольним аплікатором і магнітними наночастинками.

Текст дисертації відповідає логічній структурі, а представлена методологія є обґрунтованою.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

### **Оприлюднення результатів дисертаційної роботи.**

Наукові результати дисертації висвітлені у 20 наукових публікаціях здобувача, серед яких: 2 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; 5 статей у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, з яких 4 статті у виданнях, віднесених до першого — третього квартилів (Q1—Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports; 1 патент на винахід, що пройшов кваліфікаційну експертизу та безпосередньо стосується наукових результатів дисертації; 1 патент України на корисну модель.

Також результати дисертації були апробовані на 11 наукових фахових конференціях включаючи міжнародні.

Автор зробив суттєвий особистий ініціативний внесок у всі етапи підготовки публікацій, включаючи аналіз літературних джерел, виконання експериментальних досліджень, обробку та інтерпретацію даних, формулювання висновків, підготовку матеріалів до публікації і публічну презентацію отриманих результатів, що мало характер відкритої безпосередньої дискусії серед вітчизняних та закордонних фахівців відповідно до традицій академічної комунікації українською й англійською мовами. Загалом, публікації здобувача характеризуються високим науковим та практичним рівнем з дотриманням принципів академічної доброчесності та мультидисциплінарного підходу до проведення досліджень підтверджують професіоналізм і наукову зрілість дисертанта.

Таким чином, наукові результати описані в дисертаційній роботі повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

### **Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.**

Під час аналізу дисертаційної роботи Орла В.Б. не було виявлено суттєвих недоліків. У деяких випадках зустрічаються незначні стилістичні неточності та окремі помилки у написанні слів, які не впливають на загальну якість дослідження. В результаті розгляду роботи виникли деякі питання та пропозиції, що можуть сприяти подальшому вдосконаленню її змісту:

1. У Розділі 2, підрозділі 2.4.1 «Опис конструкції розробленого фантома грудної залози» використовуються різні терміни для позначення комп'ютерного томографічного зображення «КТ-зріз» і «КТ-скан» (стр. 75–77).

2. У Розділі 2, підрозділі 2.4.5. «Текстурний аналіз медичних зображень фантома грудної залози» доцільно обґрунтувати застосування параметра «фрактальної розмірності» для аналізу просторового розподілу кластерів магнітних наночастинок на отриманих зображеннях рентгенівського цифрового томосинтезу розробленого фантома грудної залози.

3. У Розділі 2, підрозділі 2.5.5. «Магнітно-резонансна томографія тварин-пухлиноносіїв» доцільно обґрунтувати застосування текстурного аналізу саме до T<sub>2</sub>-зважених, а не T<sub>1</sub>-зважених МРТ-зображень тварин-пухлиноносіїв.

4. У Розділі 3 в таблиці 3.1 примітку до таблиці, де зазначено статистичну достовірність різниці між групами даних оформлено літерами «а, б, в, г, д», в той час як під таблицями 4.2–5.2., її оформлено спеціальними символами «\*, &, §, #».

Вважаю, що висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.



### **Висновок про дисертаційну роботу.**

Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії Орла Валерія Бінговича на тему «Розробка біоінженерних засобів магнітної нанотераностики експериментальної злоякісної пухлини» виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для хімічної та біоінженерії. Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в п.6 – 9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

Здобувач Орел Валерій Бінгович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 16 – Хімічна та біоінженерія за спеціальністю 163 – Біомедична інженерія.

### **Рецензент:**

Професор кафедри біомедичної кібернетики  
факультету біомедичної інженерії  
Національного технічного  
університету України  
«Київський політехнічний інститут  
імені Ігоря Сікорського»  
д.б.н., проф.



« 25 » \_\_\_\_\_ 04 \_\_\_\_\_ 20 25 року