

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.

Онкологічні захворювання є однією з провідних причин смертності у світі. Розробка біоінженерних засобів для магнітної нанотераностики – поєднання діагностики та терапії в одній магнітній наноплатформі – забезпечує більш таргетний вплив на пухлину, мінімізуючи побічні ефекти в навколишніх тканинах і підвищуючи контрастність пухлини на медичних зображеннях.

Індукційна гіпертермія – метод місцевої терапії злоякісних новоутворень, що базується на теплових і нетеплових ефектах, викликаних електромагнітним опроміненням у радіочастотному діапазоні. Режим помірного нагріву ($\leq 42\text{ }^{\circ}\text{C}$) зменшує ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних із непереносимістю високих температур, а також запобігає термо- та хіміорезистентності пухлин. Магніто-механохімічний ефект, який належить до нетеплових механізмів індукційної помірної гіпертермії, полягає в трансформації впливу магнітної сили на магнітні наночастинки у біохімічні сигнали пухлинних клітин та їхнього мікрооточення. Це формує зони з різними біомеханічними та біохімічними характеристиками, змінюючи механохімічну гетерогенність пухлини. Частина обмежень для застосування індукційної помірної гіпертермії може бути подолана завдяки використанню магнітних наночастинок, які спрямовуються до пухлинного вогнища під впливом зовнішнього магнітного поля, що проникає в організм із мінімальним ослабленням. Крім того, неоднорідне магнітне поле дозволяє контролювати розташування наночастинок, сприяючи їх кластеризації та модулюванню механічних і теплових ефектів, які вони ініціюють у біологічному середовищі. Це забезпечує кращу відповідність архітекtonіки пухлини та підвищує ефективність локального впливу. Для планування індукційної гіпертермії з магнітними наночастинками необхідна візуалізація їхнього розподілу та біомеханічних параметрів пухлини. Радіологічні методи, зокрема магнітно-резонансна томографія, ультразвукографія та рентгенівський цифровий томосинтез, широко застосовують для візуалізації злоякісних пухлин грудної залози.

Водночас сучасні біоінженерні засоби мають певні обмеження у персоналізації магніто-механохімічних ефектів, зокрема у реєстрації

механолюмінесценції в рідких біологічних середовищах, візуалізації кластерів магнітних наночастинок та оцінці біомеханічних характеристик пухлинної тканини. Це ускладнює впровадження нанотераностики в онкологічну та радіологічну практику.

Таким чином, дана дисертаційна робота спрямована на подолання цих обмежень та розширення персоналізованого підходу в магнітній нанотераностиці злоякісних пухлин, що є важливим кроком у вдосконаленні біоінженерних засобів для діагностики та лікування онкологічних захворювань.

Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному:

1. Розроблено пристрій, що дозволяє реєструвати механолюмінесценцію у злоякісних клітинах у рідкому середовищі, принципове технічне рішення в якому полягає у використанні ротаційного магнітного поля для ініціації механохімічного впливу магнітних наночастинок у біологічних об'єктах в рідкому стані.

2. Розроблено тканиноеквівалентний фантом грудної залози зі злоякісними клітинами для персоналізованого планування індукційної помірної гіпертермії з використанням магнітних наночастинок. Запропонований дизайн дозволив візуалізувати методами радіологічної візуалізації вплив постійного магнітного поля на просторовий розподіл кластерів наночастинок і біомеханічних параметрів зони інтересу пухлини та здійснити текстурний аналіз отриманих радіологічних зображень фантома.

3. Досліджено комбінований вплив магнітних наночастинок на основі оксиду заліза та золота, які містять протипухлинний антибіотик доксорубіцин, із використанням магнітно-дипольного аплікатора для індукційної помірної гіпертермії на параметри магнітно-резонансних зображень експериментальної моделі злоякісної пухлини карциносаркоми Уокер-256, рівень убісеміхінону, супероксидного радикала, оксиду азоту та кінетику росту пухлини.

Отримані результати свідчать про можливість використання розроблених біоінженерних засобів для персоналізації магнітної нанотераностики, заснованої на магніто-механохімічних ефектах. Надійність отриманих висновків забезпечується використанням біоінженерних, радіологічних, фізико-технічних, фізико-хімічних і статистичних методів.

Дисертаційне дослідження проведено на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського та державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», і були пов'язаними 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 наноконкомплексів» (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-Fe₃O₄-DOXO for a more effective fight against cancer*» (20232024 Центральноевропейського консорціуму дослідницьких інфраструктур *CERIC-ERIC*). Варто зазначити, що 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 повністю виконано поставлені наукові завдання:

1. Проаналізовано наукову та патентну літературу щодо магніто-механохімічних ефектів, ініційованих впливом магнітних наночастинок з електромагнітним опроміненням, і радіологічної візуалізації злоякісних пухлин;
2. Розроблено дизайн пристрою для реєстрації та досліджено механолюмінесценцію злоякісних клітин, ініційовану впливом магнітних наночастинок і ротаційного магнітного поля;
3. Розроблено дизайн тканинноеквівалентного 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;
4. Досліджено комбінований вплив 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.

Наукові результати дисертаційної роботи свідчать про те, що здобувач повністю опанував методологію наукових досліджень та успішно реалізував усі поставлені завдання.

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 особистий внесок 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 відповідне джерело.

Мова та стиль викладення результатів.

Дисертаційна робота написана українською мовою та виконана відповідно до умов ЄСКД.

Дисертація складається зі вступу, п'яти розділів включно аналітичний огляд літератури, матеріали та методи, реєстрація механолюмінесценції злоякісних клітин, протипухлинний вплив індукційної помірної гіпертермії з постійним магнітним полем і магнітними наночастинками та радіологічна візуалізація фантома грудної залози, а також висновків, списку літератури та додатків. Загальний обсяг дисертації складає 189 сторінок.

У розділі «Вступ» підтверджено актуальність обраної теми та її зв'язок із сучасними науковими дослідженнями у сфері магнітної нанотераностики злоякісних пухлин. Чітко сформульовано основну мету роботи та визначено ключові завдання, що необхідні для досягнення мети. Охарактеризовано об'єкт і предмет дослідження. Розкрито особистий внесок автора у виконанні поставлених завдань, а також підтверджено апробацію отриманих результатів на міжнародних наукових конференціях і конгресах, присвячених науковій тематиці дисертації у сфері застосування біомедичної інженерії для медицини: 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 висвітлює результати огляду наукової та патентної літератури, що стосується підходів до застосування магнітних наночастинок у тераностиці злоякісних пухлин. У ньому наведено аналіз механізмів магніто-механохімічного та теплового впливу, які ініціюються

магнітними наночастинками під дією електромагнітного випромінювання, а також методи радіологічної візуалізації злоякісних новоутворень.

Другий розділ стосується матеріалів і методів дослідження, зокрема опису експериментального дизайну, характеристик використаних матеріалів та об'єктів дослідження. Висвітлено дизайн розроблених біоінженерних засобів, зокрема пристрою для реєстрації механолюмінесценції злоякісних клітин, принциповим технічним рішенням у якому була ініціація механолюмінесценції магнітними наночастинками під впливом ротаційного магнітного поля. Описано конструкцію фантома грудної залози та застосування магнітно-дипольного аплікатора для персоналізації теплового і магніто-механохімічного ефектів індукційної помірної гіпертермії з магнітними наночастинками. Також представлено параметри радіологічної візуалізації, включаючи рентгенівський цифровий томосинтез, ультразвукову еластографію, рентгенівську комп'ютерну томографію і магнітно-резонансну томографію, параметри текстурного аналізу отриманих медичних зображень, наведено методи статистичного аналізу даних.

Третій розділ зосереджений на реєстрації механолюмінесценції злоякісних клітин у рідкому середовищі, включаючи порівняння результатів спонтанної хемілюмінесценції та механолюмінесценції у клітинах карциносаркоми Уокер-256, викликаній впливом магнітних наночастинок у поєднанні з ротаційним магнітним полем.

Четвертий розділ наводить результати аналізу рентгенівських цифрових томосинтетичних зображень і ультразвукових еластограм розробленого фантома грудної залози. Досліджено особливості просторового розподілу кластерів магнітних наночастинок під впливом зовнішнього постійного магнітного поля. Оцінено життєздатність клітин аденокарциноми молочної залози *MCF-7* у відповідь на комбінований вплив магнітних наночастинок та електромагнітного опромінювання.

П'ятий розділ представляє результати експериментального дослідження протипухлинного ефекту індукційної помірної гіпертермії з використанням магнітних наночастинок та постійного магнітного поля, на моделі карциносаркоми грудної залози Уокер-256. Проведено текстурний аналіз ультразвукових еластограм і магнітно-резонансних зображень пухлинних утворень у лабораторних тварин, оцінено зміни редокс-стану, а також кінетики росту пухлин і морфологічні зміни після впливу індукційної помірної гіпертермії з використанням магнітно-дипольного аплікатора та магнітних наночастинок.

Структура дисертації логічно вибудована, 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 і конгресах, включаючи міжнародні.

Під час виконання досліджень та підготовки публікацій здобувач здійснив аналіз вітчизняних і міжнародних літературних джерел, провів теоретичні та експериментальні дослідження, обробив та обґрунтував отримані дані, сформулював висновки, підготував матеріали для публікації та представив результати на наукових заходах українською й англійською мовами.

Здобувач продемонстрував високий науковий рівень у своїх публікаціях, дотримуючись принципів академічної доброчесності. Таким чином, наукові результати описані в дисертаційній роботі повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.

У дисертаційній роботі Орла В.Б. не було виявлено суттєвих недоліків. Зустрічаються незначні пунктуаційні та синтаксичні неточності, які не впливають на загальну якість дослідження. У результаті розгляду роботи виникли деякі питання та пропозиції, що можуть сприяти подальшому вдосконаленню її змісту:

1. У Розділі 1 роз'яснення до рис. 1.2, варто скоротити для покращення сприйняття і розгорнуті пояснення навести у тексті.

2. Одиниці вимірювання деяких фізичних величин наведено не за системою *SI*, наприклад Е (ерстед) одиниця напруженості магнітного поля у Розділі 1, підрозділі 1.5 стр. 55, рядок 25 в системі *CGS*, а в *SI* — А/м; у Розділі 5, підрозділі 5.5. одиниця магнітної індукції на підписі під віссю абсцис рис. 5.7 вказана у Гс (Гаус) система *CGS* — Тл (Тесла) система *SI*.

3. У Розділі 2, підрозділі 2.3.1. «Опис конструкції розробленого пристрою для реєстрації механолюмінесценції» доречно зазначити технічні характеристики високовольтного джерела Б5-24А і застосованого фотоелектронного помножувача «ФОТОН» (квантовий вихід, напруга живлення тощо).

4. У Розділі 2, підрозділі 2.4.3. «Електромагнітне опромінення з магнітними наночастинками» доцільно додати обґрунтування застосування одночасного електромагнітного опромінення та впливу постійного магнітного поля для розробленого фантома грудної залози з магнітними наночастинками.

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:

Доцент кафедри біомедичної інженерії
факультету біомедичної інженерії
Національного технічного
університету України
«Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського»
к.т.н., доц.



« 29 » _____ 04 _____ 20 25 року