

ВІДГУК

офіційного опонента 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.

Щорічно у світі реєструють близько 20 мільйонів випадків злоякісних новоутворень, половина з яких є летальними, а в Україні станом на 2022 рік загальна кількість зареєстрованих випадків онкологічних захворювань склала понад 100 тисяч. Серед жінок найпоширенішою локалізацією злоякісних пухлин залишається грудна залоза. Необхідність запобігання побічних ефектів у нормальних тканинах, що оточують пухлину, а також гетерогенність злоякісних пухлин разом з їхнім мікрооточенням ускладнюють розробку біоінженерних засобів і технологій для тераностики злоякісних пухлин – одночасної діагностики та терапії. Використання магнітних наночастинок у поєднанні з неіонізуючим електромагнітним опроміненням розширює можливості тераностики, адже магнітні наночастинок, спрямовані до пухлини з допомогою постійного магнітного поля, покращують контрастність зони інтересу пухлини на медичних зображеннях, отриманих методами радіологічної візуалізації, й забезпечують цільову дію на пухлинні клітини, ініціюючи магніто-механохімічні та теплові ефекти. При цьому досягнення необхідної для протипухлинного впливу температури (до 42 °C) потребує контролю, оскільки її значення наближається до больового порогу, спричиненого нагріванням м'яких тканин грудної клітки. Комбінування магніто-механохімічних і теплових ефектів індукційної помірної гіпертермії з магнітними наночастинками є перспективним для подальшого впровадження в клінічну практику. Персоналізоване планування індукційної помірної гіпертермії з використанням магнітних наночастинок вимагає визначення їхнього просторового розподілу та біомеханічних характеристик пухлини. Втім наявні біоінженерні засоби обмежені у можливості персоналізації магніто-механохімічних ефектів, ініційованих магнітними наночастинками у злоякісних пухлинах під впливом постійного магнітного й електромагнітного полів, що обмежує трансляцію магнітної нанотераностики у клінічне застосування.

Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному:

У роботі запропоновано дизайн біоінженерних засобів, спрямованих на персоналізацію магнітної нанотераностики злоякісних пухлин. Розроблено експериментальний пристрій та проведено реєстрацію механолюмінесценції у злоякісних клітинах, що перебувають у рідкому середовищі, в якому принциповим технічним рішенням є застосування ротаційного магнітного поля для ініціації механохімічного впливу магнітних наночастинок у біологічних об'єктах. Розроблено тканиноеквівалентний фантом грудної залози зі злоякісними клітинами, що дозволяє персоналізувати планування індукційної помірної гіпертермії з використанням магнітних наночастинок, забезпечуючи можливість візуалізації та текстурного аналізу просторового розподілу кластерів наночастинок під впливом постійного магнітного поля на отриманих медичних зображеннях. Досліджено вплив наночастинок оксиду заліза та золота з протипухлинним антибіотиком доксорубіцином при індукційній помірній гіпертермії із застосуванням магнітно-дипольного аплікатора на текстурні параметри магнітно-резонансних зображень, рівні убісеміхінону, супероксидного радикала, оксиду азоту та кінетику росту експериментальної моделі злоякісної пухлини карциносаркоми Уокер-256.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів забезпечується дослідженням комбінованого впливу магнітних наночастинок й електромагнітного опромінення на різних рівнях організації злоякісних пухлин: квантовому – реєстрації механолюмінесценції пухлинних клітин; молекулярному – оцінка змін рівнів убісеміхінону, супероксидного радикала та оксиду азоту; клітинному – дослідження життєздатності пухлинних клітин; тканинному – оцінка змін біомеханічних параметрів методом ультразвукової еластографії та структури методом магнітно-резонансної томографії.

Отримані результати доповнюють наукові уявлення про можливості персоналізованого підходу в магнітній нанотераностиці та можуть сприяти її подальшій медичній трансляції. Достовірність висновків обґрунтована застосуванням автором біоінженерних, радіологічних, фізико-хімічних, фізико-технічних і статистичних методів, відтворюваністю експериментальних даних та їхнім порівнянням із контрольними групами.

Дисертаційні 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/неu - (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-Fe₃O₄-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.

Для досягнення мети дисертаційної роботи – обґрунтування та розробки біоінженерних засобів з магнітними наночастинками для протипухлинного впливу та радіологічної візуалізації експериментальної злоякісної пухлини – було виконано такі завдання: проаналізовано наукову та патентну літературу щодо магніто-механохімічних ефектів, ініційованих впливом магнітних наночастинок з електромагнітним опроміненням, і радіологічної візуалізації злоякісних пухлин; розроблено дизайн пристрою для реєстрації та проведено дослідження механолюмінесценції злоякісних клітин, ініційованої впливом магнітних наночастинок і ротаційного магнітного поля; розроблено дизайн 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 наночастинками; проведено 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.

Отже, поставлене в дисертаційній роботі наукове завдання виконано повністю, здобувач повною мірою оволодів методологією та аналітикою наукової діяльності.

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 відповідне джерело.

Мова та стиль викладення результатів

Дисертаційна робота написана українською мовою.

Дисертація складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації 189 сторінок.

У розділі «Вступ» обґрунтовано актуальність дослідження та його зв'язок із сучасними науковими дослідженнями у сфері магнітної нанотераностики злоякісних пухлин. Сформульовано мету роботи та поставлено основні завдання для її досягнення. Вказано предмет, об'єкт і методи дослідження. Окремо зазначено наукову новизну дисертаційного дослідження. Розкрито особистий внесок автора у виконанні поставлених завдань, а також підтверджено апробацію отриманих результатів шляхом їхньої публічної презентації на фахових міжнародних наукових конференціях і конгресах, що включали участь у XIV з'їзді 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, міжнародній науково-практичній конференції «Сучасний стан та перспективи біомедичної інженерії», XI міжнародній конференції «Медична фізика – сучасний стан, проблеми, шляхи розвитку, новітні технології».

У першому розділі «Аналітичний огляд літератури» представлено аналітичний огляд сучасних наукових і патентних джерел, що стосуються використання магнітних наночастинок у тераностиці злоякісних пухлин. У ньому розглянуто базові та прикладні питання щодо застосування магніто-механохімічних і теплових ефектів, ініційованих магнітними наночастинами під дією електромагнітного опромінення, а також методи радіологічної візуалізації злоякісних новоутворень.

У другому розділі «Матеріали та методи» наведено вичерпний опис матеріалів і методів, використаних у дослідженні. Представлено експериментальний дизайн, характеристики застосованих матеріалів та досліджуваних об'єктів. Описано розроблені біоінженерні засоби, включаючи пристрій для ресстрації механолюмінесценції злоякісних клітин під впливом магнітних наночастинок і ротаційного магнітного поля. Крім того, наведено конструкцію розробленого тканинноеквівалентного фантома грудної залози та застосування магнітно-дипольного аплікатора для персоналізації індукційної

помірної гіпертермії з магнітними наночастинками. Наведено технічні параметри медичної радіологічної візуалізації, зокрема рентгенівського цифрового томосинтезу, ультразвукової еластографії, комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії, параметри текстурного аналізу отриманих зображень і методи статистичної обробки даних.

У третьому розділі «Ресстрація механолюмінесценції злоякісних клітин» викладено експериментальні результати дослідження механолюмінесценції злоякісних клітин у рідкому середовищі. Проведено порівняльний аналіз спонтанної хемілюмінесценції та механолюмінесценції у клітинах карциносаркоми Уокер-256, ініційованої магнітними наночастинками під впливом ротаційного магнітного поля.

У четвертому розділі «Протипухлинний вплив індукційної помірної гіпертермії з постійним магнітним полем і магнітними наночастинками та радіологічна візуалізація фантома грудної залози» висвітлено результати аналізу рентгенівських цифрових томосинтетичних зображень та ультразвукових еластограм розробленого фантома грудної залози, дизайн якого використовувався для персоналізації планування просторового розподілу магнітних наночастинок під дією постійного магнітного поля. Досліджено життєздатність клітин аденокарциноми грудної залози людини лінії MCF-7 у відповідь на комбіновану дію магнітних наночастинок та електромагнітного опромінення.

У п'ятому розділі «Протипухлинний вплив індукційної помірної гіпертермії з постійним магнітним полем і магнітними наночастинками та радіологічна візуалізація карциносаркоми Уокер-256» наведено результати оцінки протипухлинного ефекту індукційної помірної гіпертермії із застосуванням магнітних наночастинок та постійного магнітного поля на експериментальній моделі карциносаркоми грудної залози Уокер-256. Проведено кількісний аналіз ультразвукових еластограм і магнітно-резонансних зображень пухлин у тварин, а також визначено зміни редокс-стану за рівнями убісеміхінону, супероксидного радикалу, оксиду азоту, кінетику росту та морфологічні зміни після застосування індукційної гіпертермії з магнітно-дипольним аплікатором і магнітними наночастинками.

Подана на розгляд дисертаційна робота має міждисциплінарний характер, логічну структуру, а методологія дослідження чітко сформульована й обґрунтована.

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.

Результати дисертації апробовано на 11 наукових фахових конференціях і конгресах, включно з міжнародними.

За ступенем наукової новизни, обґрунтованості, достовірності результатів, повнотою їхнього викладення в опублікованих здобувачем наукових працях, робота має високе значення для трансляції магнітної нанотераностики у клінічну радіологічну й онкологічну практику. В усіх наукових публікаціях дотримано принципи академічної доброчесності.

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

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.

У результаті аналізу дисертаційної роботи поданої Орлом В.Б. не було виявлено суттєвих недоліків. У деяких реченнях зустрічаються незначні стилістичні неточності та окремі помилки по оформленню роботи, які не впливають на загальну якість дослідження. Наступні зауваження та пропозиції, можуть сприяти подальшому вдосконаленню її змісту:

1. Не рекомендовано починати речення зі скорочень, до прикладу, Розділ 2. Матеріали та методи. Підрозділ 2.2. Магнітні наночастинки та магнітний нанокомпозит «На рис. 2.2 показано формування монокристалічного МНК...» (стр. 65, рядок 24); Розділ 2. Матеріали та методи. Підрозділ 2.4.1. Опис конструкції розробленого фантома грудної залози «На рис. 2.6 показано фотографію, схему, КТ-скан та сонограму розробленого фантома грудної залози...» (стр. 75, рядок 21); Розділ 3. Реєстрація механолюмінісценції злоякісних клітин «У табл. 3.1 наведено порівняння сигналів ХЛІ від МНК...» (стр.100, рядок 3).
2. У переліку умовних скорочень і позначень відсутнє пояснення до скорочення «у.о.», що використовується у Розділі 2. Матеріали та методи. Підрозділі 2.2. Магнітні наночастинки та магнітний нанокомпозит (стр. 66, рядки 2–4), а також у таблицях 4.1–4.3 та 5.4.
3. У тексті дисертації помилки у форматуванні лапок, наприклад у Розділі 2. Матеріали та методи. Підрозділ 2.4.4. Клітини MCF-7 (стр. 81, рядок 11) і у примітці до таблиці 5.3 (стр. 119).

4. У Розділі 2. Матеріали та методи. Підрозділ 2.5.1. Експериментальні тварини та перещеплення пухлинних клітин доцільно додати обґрунтування вибору частоти 42 МГц неіонізуючого електромагнітного опромінення лабораторних тварин-пухлиноносіїв.
5. Яким чином автор вбачає подальшу можливість трансляції розроблених біоінженерних засобів на основі отриманих експериментальних результатів у радіологічну та онкологічну практику?

Проте викладені зауваження не є визначальними, вони не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок про дисертаційну роботу.

Таким чином, 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.

Офіційний опонент:

Директор Інституту клінічної радіології,
Державної установи «Національний науковий
центр радіаційної медицини, гематології та
онкології НАМН України»
д.м.н., проф., чл.-кор. НАМН України



Анатолій ЧУМАК

ПІСИС ЗАСВІДЧУЮ
В ЧЕННІ СЕКРЕТАР ІКР
В.Г. ПОНАРАШ А

28.04.2025