

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.

В Україні у 2022 році загальна кількість зареєстрованих випадків онкологічних захворювань серед населення становила понад 105 тисяч, при чому найбільша частка у нозологічній структурі зареєстрованих випадків у жінок припадає на злоякісні новоутворення грудної залози. Попри значний прогрес у розвитку стратегії молекулярних мішеней для діагностики та лікування злоякісних новоутворень, ключовою проблемою залишається механохімічна гетерогенність злоякісних пухлин, що ускладнює доставку протипухлинних препаратів.

В цьому сенсі особливо важливим аспектом є попередження розвитку побічних ефектів, пов'язаних із впливом онкологічного процесу на оточуючі нормальні тканини. Саме тому існує актуальна потреба у розробці біоінженерних засобів для тераностики – підходу, що поєднує діагностику та лікування злоякісних новоутворень. Магнітні наночастинки представляють окремий інтерес для тераностичних цілей, оскільки вони діють як контрастні агенти при медичній візуалізації і можуть ініціювати магніто-механохімічні та теплові ефекти у відповідь на прикладені постійні магнітні й електромагнітні поля, викликаючи зміну механохімічної гетерогенності пухлини. При цьому контроль нагріву пухлини та оточуючих тканин залишається критичним. Індукційна помірна гіпертермія вважається одним із методів лікування злоякісних новоутворень в умовах помірного нагрівання ≤ 42 °C, адже перевищення цієї температури може викликати небажані побічні ефекти внаслідок активації білків в умовах теплового шоку і розвитку термо- та хіміорезистентності. Для персоналізованого планування індукційної помірної гіпертермії з магнітними наночастинками зазвичай необхідно сформувати та візуалізувати просторовий розподіл кластерів наночастинок та зміни біомеханічних параметрів пухлини. Однак існуючі біоінженерні засоби для магнітної нанотераностики мають обмежену здатність до персоналізації магніто-механохімічного ефекту в злоякісних пухлинах, що лімітує їхню потенційну трансляцію в медицину.

Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає у наступному.

У дисертаційній роботі розроблено біоінженерні засоби для персоналізації магнітної нанотераностики злоякісних пухлин, що базується на магніто-механохімічному впливі магнітних наночастинок на пухлинні клітини.

Так, розроблено пристрій для реєстрації механолюмінесценції злоякісних клітин у рідкому середовищі, принциповим технічним рішенням у якому було застосування ротаційного магнітного поля з метою ініціації механохімічного впливу магнітних наночастинок. Розроблений за матеріалами роботи дизайн тканинноеквівалентного фантома грудної залози, ураженої злоякісними клітинами, дозволив візуалізувати й провести кількісний аналіз просторового розподілу кластерів магнітних наночастинок і біомеханічних параметрів під впливом постійного магнітного поля для персоналізації індукційної помірної гіпертермії. Досліджено комбінований вплив магнітних наночастинок на основі оксиду заліза (Fe_3O_4) та золота, навантажених доксорубіцином, протипухлинним антибіотиком антрациклінового ряду, в умовах використання магнітно-дипольного аплікатора для індукційної помірної гіпертермії на параметри магнітно-резонансних зображень пухлини, рівні убісеміхінону, супероксидного радикалу та нітроген (II) оксиду, кінетику росту експериментальної моделі злоякісної пухлини карциносаркоми Уокер-256.

Метою дисертаційної роботи Орла В.Б. було обґрунтувати та розробити біоінженерні засоби з магнітними наночастинками для реалізації протипухлинного впливу та радіологічної візуалізації експериментальної злоякісної пухлини. Обґрунтованість отриманих результатів базується на дослідженні впливу магнітних наночастинок та електромагнітного опромінення *in vitro* (дослідження механолюмінесценції клітини карциносаркоми Уокер-256, виживаності клітин аденокарциноми MCF-7) та *in vivo* (візуалізація і дослідження протипухлинного впливу у тварин-пухлиноносіїв карциносаркоми Уокер-256), що узгоджуються із загальноприйнятими науковою спільнотою позиціями щодо впливу магнітних наночастинок на злоякісні пухлини на квантовому, молекулярному, клітинному й тканинному рівнях у відповідь на електромагнітне опромінення.

Отримані експериментальні результати розширюють підходи до використання магніто-механохімічної модуляції редокс-стану злоякісних пухлин, а також сприятимуть трансляції розроблених біоінженерних засобів у практичну медицину.

Достовірність висновків підтверджена використанням біоінженерних, радіологічних, фізико-хімічних, фізико-технічних і статистичних методів, відтворюваністю експериментальних даних у порівнянні з контрольними показниками.

Дисертаційну роботу виконано автором на кафедрі трансляційної медичної біоінженерії КПІ ім. Ігоря Сікорського та державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», і результати її 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 нанокомплексів» (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» (2023/2024 Центральноевропейського консорціуму дослідницьких інфраструктур CERIC-ERIC). Протягом 2022–2024 рр. 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.

Для досягнення поставленої мети роботи, автором було виконано наступні завдання:

1. проаналізувати наукову та патентну літературу щодо магніто-механохімічних ефектів, ініційованих впливом магнітних наночастинок з електромагнітним опроміненням, і радіологічної візуалізації злоякісних пухлин;
2. розробити дизайн пристрою для реєстрації механолюмінесценції злоякісних клітин у рідкому середовищі та дослідити особливості їх механолюмінесценції, ініційованої впливом магнітних наночастинок і ротаційного магнітного поля;
3. розробити дизайн тканинноеквівалентного фантома грудної залози, провести його радіологічну візуалізацію та текстурний аналіз отриманих зображень для персоналізованого планування індукційної помірної гіпертермії з постійним магнітним полем і магнітними наночастинами;
4. дослідити 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.

Отже, в дисертаційній роботі всі поставлені завдання виконано повністю, а здобувач цілком оволодів методологією 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 Орла В.Б. викладена українською мовою, її структура відповідає логічній послідовності, текст є зрозумілим, написаним в академічному стилі, містить загальноприйнятну термінологію.

Дисертація складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації 189 сторінок.

У розділі «Вступ» розкрито актуальність напрямку роботи та її зв'язок із науковими дослідженнями щодо застосування магнітних наночастинок у діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин. У розділі сформульовано мету роботи та основні завдання для її досягнення. Також автором чітко визначено предмет, об'єкт, методи дослідження і наукову новизну дисертаційного дослідження. Особистий внесок автора у виконанні поставлених завдань підтверджено апробацією отриманих результатів на основі публічної презентації їх на фахових міжнародних наукових конференціях і конгресах.

Перший розділ «Аналітичний огляд літератури» містить огляд сучасної наукової та патентної літератури, присвячених застосуванню магнітних наночастинок у тераностиці злоякісних пухлин. Розглянуто основні механізми магніто-механохімічного та теплового ефектів, ініційованих магнітними наночастинами під дією постійного магнітного та змінного електромагнітного полів разом з методами радіологічної візуалізації пухлинних утворень.

Другий розділ «Матеріали та методи» присвячений характеристиці використаних методів та матеріалів. У розділі викладено інформацію щодо експериментального дизайну, об'єктів дослідження та розроблених біоінженерних засобів, зокрема пристрій для реєстрації механолюмінесценції пухлинних клітин, ініційованої впливом магнітних наночастинок у ротаційному магнітному полі. Також представлено конструкцію тканинноеквівалентного фантома грудної залози та його застосування для персоналізації індукційної помірної гіпертермії з магнітними наночастинками та постійним магнітним полем. Наведено технічні характеристики методів радіологічної візуалізації, зокрема рентгенівського цифрового томосинтезу, ультразвукової еластографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, а також текстурного аналізу отриманих зображень. Окремо вказано на методи статистичного аналізу отриманих даних.

Третій розділ «Реєстрація механолюмінесценції злоякісних клітин» містить результати експериментального дослідження механолюмінесценції злоякісних клітин у рідкому середовищі та порівняльний аналіз спонтанної хемілюмінесценції з механолюмінесценцією у клітинах карциносаркоми Уокер-256, ініційованої впливом магнітних наночастинок у комбінації з ротаційним магнітним полем.

Четвертий розділ «Протипухлинний вплив індукційної помірної гіпертермії з постійним магнітним полем і магнітними наночастинками та радіологічна візуалізація фантома грудної залози» зосереджений на аналізі протипухлинного ефекту індукційної помірної гіпертермії та постійного магнітного поля з магнітними наночастинками та оцінці радіологічної візуалізації фантома грудної залози. Наведено дані щодо виконаного кількісного аналізу рентгенівських цифрових томосинтетичних зображень та ультразвукових еластограм розробленого фантома для персоналізації просторового розподілу кластерів магнітних наночастинок у постійному магнітному полі. Викладено результати досліджень життєздатності клітин аденокарциноми грудної залози людини лінії MCF-7 в умовах у індукційної помірної гіпертермії з постійним магнітним полем і магнітними наночастинками.

П'ятий розділ «Протипухлинний вплив індукційної помірної гіпертермії з постійним магнітним полем і магнітними наночастинками та радіологічна візуалізація карциносаркоми Уокер-256» містить результати дослідження протипухлинного впливу індукційної помірної гіпертермії за використання магнітно-дипольного аплікатора та магнітних наночастинок на експериментальній моделі карциносаркоми Уокер-256. Проведено та представлено результати кількісного аналізу ультразвукових еластограм і магнітно-резонансних зображень пухлини, а також продемонстровано зміни

редокс-стану за рівнями убісеміхінону, супероксидного радикала, оксиду азоту, кінетику росту та морфологічні особливості пухлин.

Оприлюднення результатів дисертаційної роботи

Наукові результати дисертації висвітлено 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 апробовано на 11 наукових фахових конференціях і конгресах, зокрема на 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».

Дисертаційне дослідження Орла В.Б. відзначається міждисциплінарним характером, науковою новизною, аргументованістю та достовірністю отриманих результатів, які висвітлені в опублікованих наукових працях автора, серед яких міжнародні періодичні видання Американського хімічного товариства (American Chemical Society) та Королівського товариства хімії (Royal Society of Chemistry), що свідчить про відповідність роботи високим стандартам академічної спільноти у галузі хімічної та біоінженерії. Усі наукові публікації опубліковано з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Дизайн дисертаційного дослідження схвалено біоетичним комітетом з питань захисту тварин та етики медичних досліджень ДНП «Національний інститут раку», усі процедури з тваринами проводилися відповідно до Закону України № 3447-IV та Європейської директиви 2010/63/ЄС.

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

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.

Оцінка роботи в цілому є позитивною, однак у деяких реченнях допущено синтаксичні неточності та помилки по оформленню роботи. Наступні

зауваження та пропозиції, можуть сприяти не тільки вдосконаленню змісту та стилю представленої роботи, але й перспективі подальшої її трансляції у медичну практику:

1. У Розділі 5. Підрозділ 5.1. Таблиці 5.3 (стр.119), замість символу прочерку «—» вказано символ дефісу «-».
2. У поодиноких реченнях допущено граматичні та синтаксичні помилки. Наприклад, у Розділі 5. Підрозділ 5.5, стр.127, рядок 13 неправильно вжито відмінок слова «здатність»: «Оскільки вільні радикали містять неспарені електрони у зовнішній електронній оболонці, вони мають високу реакційну здатністю...»; у Висновку до розділу 5, стр. 130, рядок 7 невірно вжито форму дієслова «викликав» у множині замість однини «МНК-ДОКС під впливом ІПГ та ПМПІ з використанням магнітно-дипольного аплікатора викликали на ...».
3. Для уточнення формулювання «вільний радикал оксиду азоту» (стр. 130, 132) доцільно вживати формулювання згідно з міжнародною номенклатурою IUPAC нітроген (II) оксид або оксид азоту (II).
4. У Розділі 1. Підрозділі 1.1.2. Магнітохімічний ефект доцільно приділити більшу увагу самотійному впливу електромагнітного опромінення на рівні активних форм кисню й азоту для модуляції окисного стресу у клітинах.
5. У Розділі 2. Матеріали та методи. Підрозділі 2.5.6. Спектроскопія електронного парамагнітного резонансу пухлини доцільно додати обґрунтування чим обумовлено визначення саме рівнів убісеміхінону, супероксидного радикала та нітроген (II) оксиду у дослідженні?
6. Чим обґрунтовано вибір клітинної лінії саме аденокарциноми грудної залози людини. До речі, думаю, більш коректним був б вираз «молочна залоза», адже у людини молочні залози мають як жінки, так і чоловіки у грудному секторі організму. Чи відомо авторіві, існуючі на сьогодні підходи до терапії або хірургії цього типу онкогенезу? Наскільки запропонований у представленій роботі підхід є більш успішним?

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 (із змінами).

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

Офіційний опонент:

Завідувачка лабораторії медико-біологічних досліджень Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України д.б.н., проф.

Лариса МЕТЕЛИЦЯ

