

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Вороновой Вероники Михайловны на тему «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Несмотря на достижения современной фармакотерапии, методы лечения онкологических заболеваний, используемые в настоящее время, демонстрируют ограниченную эффективность, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области. Диссертационная работа Вороновой В.М. посвящена изучению нового класса противоопухолевых препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунитета, в частности, моноклональных антител, специфичных к рецептору PD-1 и его лиганду PD-L1.

Несомненным достоинством работы является ее мультидисциплинарный характер, позволяющий разностороннее изучение объекта исследования. Содержательная часть включает три ключевых этапа, а именно, доклинические исследования эффективности различных режимов радио- и иммунотерапии на модели мышинной аденокарциномы СТ26, разработку математической модели противоопухолевого иммунного ответа на основе полученных экспериментальных данных и проведение модельных расчетов, метаанализ клинических данных эффективности и безопасности комбинированной радио- и иммунотерапии.

В диссертационной работе автор впервые с помощью современных методов математического моделирования провела количественное сравнение эффективности порядка 50 различных режимов комбинированной радио- и иммунотерапии. Полученные расчеты позволили идентифицировать наиболее эффективный режим лечения в рамках рассматриваемых доклинических экспериментов – однократное облучение опухоли в дозе 10 Гр одновременно с началом приема PD-L1-специфичных моноклональных антител (10 мг/кг 2 раза в неделю на протяжении 2 недель). Рассчитанные в модели динамические профили различных популяций иммунных клеток позволили охарактеризовать механизмы, лежащие в основе экспериментальных наблюдений. Так, было

показано, что под воздействием ионизирующего облучения происходит кратковременное увеличение уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, сопровождающееся активацией иммуносупрессивных компонентов; своевременная блокада данных механизмов приводит к активной инфильтрации опухоли иммунными клетками и ее полному отторжению.

В своей работе В.М. Воронова впервые провела метарегрессионный анализ клинических данных эффективности и безопасности комбинированных радио- и иммунотерапий, по результатам которого было показано двукратное увеличение показателя одногодичной общей выживаемости при одновременном назначении иммуно- и радиотерапии по сравнению с лучевой терапией, что позволило ей подтвердить результаты проведенных ранее расчетов и показать рациональность рассматриваемого комбинированного подхода.

Стоит отметить, что полученные результаты обладают высокой теоретической и практической значимостью и используются при планировании доклинических исследований новых иммунотерапевтических препаратов, что подтверждается соответствующими актами внедрения.

Принципиальные замечания по оформлению и содержанию автореферата отсутствуют. Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях и в полной мере изложены в публикациях по теме диссертации.

Таким образом, анализ автореферата позволил сделать вывод о том, что диссертационное исследование Вороновой Вероники Михайловны «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» является полноценным и законченным трудом и соответствует паспорту специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Работа отвечает требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор В.М. Воронова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата

фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

доктор медицинских наук
по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.01.04 – внутренние болезни,
профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

М.Л. Максимов

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Почтовый адрес: 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11;
телефон: 8(843)267-61-51; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора М.Л. Максимова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
КГМА – филиала ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Е.А. Ацель

« 20 » 04 2021 г.