

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

аттестационное дело № 74.01-24/19-2021

решение диссертационного совета от 25 мая 2021 года № 10

О присуждении Вороновой Веронике Михайловне, гражданке России, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» в виде рукописи по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) принята к защите 23 марта 2021 г., протокол № 6 диссертационным советом ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0457 от 28.05.2020г.).

Воронова Вероника Михайловна 1989 года рождения, в 2011 году с отличием окончила ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития г. Москва по специальности «фармация».

С 2019 года является соискателем кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2015 года Воронова Вероника Михайловна работает младшим научным сотрудником отдела фармакологического моделирования ООО «Эм энд Эс десижанс» по настоящее время.

Диссертация «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» выполнена на кафедре фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

- доктор биологических наук, доцент Лебедева Светлана Анатольевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра фармакологии, профессор кафедры.

Научный консультант:

– доктор медицинских наук, профессор Секачева Мрина Игоревна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт персонализированной медицины, научно-исследовательский отдел «Центр персонализированной онкологии», заведующая отделом.

Официальные оппоненты:

- Духанин Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский

университет» им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, профессор кафедры, научно-исследовательская лаборатория молекулярной фармакологии, ведущий научный сотрудник

- Балабаньян Вадим Юрьевич, доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», лаборатория трансляционной медицины факультета фундаментальной медицины, ведущий научный сотрудник – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Белгород в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Покровским Михаилом Владимировичем – заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, указала, что Диссертация Вороновой Вероники Михайловны «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» является разносторонней и самостоятельной научно-квалификационной работой, предлагающей решение актуальной задачи современной фармакологии - оптимизации дизайна доклинических исследований новых иммунотерапевтических препаратов методами математического моделирования. По новизне и научно-практической значимости, а также объему проведенных экспериментальных исследований, работа В.М. Вороновой полностью соответствует 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.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора биологических наук, профессора, ведущего научного сотрудника ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В.Закусова» Российской академии наук, г. Москва – Золотова Николая Николаевича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар - Абушевича Валерия Гордеевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г.Казань - Максимова Максима Леонидовича; доктора медицинских наук, профессора, заслуженного работника высшей школы, заведующего кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск – Новикова Василия Егоровича; кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника научно-исследовательского отдела «Центр персонализированной онкологии» Института персонализированной медицины, заместителя директора Клинического центра по онкологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – Поддубской Елены Владимировны; доктора физико-математических наук, ведущего научного сотрудника, ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук», г. Москва – Бочарова Геннадия Алексеевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Белгород выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ общим объемом 0,9 печатных листа, 1 статья в рецензируемом научном издании, 3 статьи индексируемых в базе Scopus и Web of Science, 11 статей в иностранных публикациях, 1 статья в материалах конгресса.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Kosinsky Y, Dovedi SJ, Peskov **K**, Voronova **V**, Chu L, Tomkinson H, Al-Huniti N, Stanski DR, Helmlinger G. Radiation and PD-1/PD-L1 treatment combinations: immune response and dose optimization via a predictive systems model// **J immunotherapy cancer**. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 17. doi:10.1186/s40425-018-0327-9
2. **Voronova V.**, Lebedeva S, Sekacheva M, Helmlinger G, Peskov K. Quantification of Scheduling Impact on Safety and Efficacy Outcomes of Brain Metastasis Radio- and Immuno-Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front. Oncol.** – 2020. – Vol. 10 – P. 1609. doi: 10.3389/fonc.2020.01609

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для фармацевтической отрасли научной задачи по оптимизации доклинических исследований комбинированной иммунотерапии с использованием PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител.

Предложена математическая модель опухоль-специфичного иммунного ответа, позволяющая провести расчет противоопухолевой активности комбинированной радио- и иммунотерапии на сингенных опухолевых платформах.

Предложены (на основании математических расчетов) наиболее эффективные схемы приема PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител и режима лучевой терапии для достижения максимальной противоопухолевой активности на модели сингенной мышшиной аденокарциномы СТ26.

Доказано, что применение рассматриваемых иммунотерапевтических препаратов значительно повышает эффективность лучевой терапии в доклинических исследованиях, при этом наибольшая противоопухолевая активность достигается при назначении иммунотерапевтических препаратов в первый день радиотерапии.

Показано, что по итогам проведенного метаанализа результатов клинических исследований эффективность комбинированной радио- и иммунотерапии выше по сравнению с лучевой терапией, при этом максимальный показатель одногодичной общей выживаемости достигается при одновременном назначении терапевтических воздействий.

Показано, что, согласно модельным расчетам, механизм возникновения синергетических эффектов радио- и иммунотерапии обусловлен стабилизацией высокого уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов.

Предложено (на основании математических расчетов) использование уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в качестве предиктивного биомаркера для оценки вероятности успеха комбинированной радио- и иммунотерапии.

Показано (при помощи метаанализа), что назначение рассматриваемых иммунотерапевтических препаратов на фоне лучевой терапии не приводит к значимому увеличению показателя частоты радионекроза у пациентов с олигометастатическими поражениями головного мозга.

Введен комплексный подход к оценке дозозависимых биологических эффектов комбинированной иммунотерапии при помощи методов математического моделирования.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Применительно к проблеме диссертационного исследования результативно использован комплекс существующих стандартных экспериментальных методов оценки эффективности противоопухолевой терапии, а также совокупность передовых методов математического моделирования и анализа данных, в том числе нелинейных моделей смешанных эффектов и метарегрессионных метааналитических моделей.

Изучены динамические изменения ключевых компонентов специфического противоопухолевого иммунного ответа на фоне применения радио-, иммуно- и комбинированной терапии у мышей с колоректальной аденокарциномой СТ26.

Количественно охарактеризована взаимосвязь между суммарной дозой и кратностью фракционирования ионизирующего облучения и

противоопухолевой активностью комбинированной радио- и иммунотерапии в доклинических экспериментах.

Изучены и количественно охарактеризованы механизмы межиндивидуальной вариабельности в динамике роста опухоли, наблюдаемой в доклинических экспериментах. Проведен сравнительный анализ популяций различных иммунных клеток в сайте опухоли как перед началом, так и в процессе лечения у мышей с прогрессией и контролем заболевания.

Проведен метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности комбинированной радио- и иммунотерапии. Впервые показано, что применение иммунотерапевтических препаратов на фоне лучевой терапии приводит к статистически значимому увеличению показателя одногодичной общей выживаемости у пациентов с олигометастатическими поражениями головного мозга. При этом отмечается отсутствие различий в показателях одногодичного локального контроля облучаемого опухолевого очага и частоты радионекроза среди рассматриваемых групп пациентов. В рамках проведенного метаанализа выявлена высокая гетерогенность между результатами отдельных клинических исследований, отражающая различия в их дизайне.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Результаты исследования применяются при разработке инновационных иммунотерапевтических препаратов в рамках сотрудничества фирмы ООО «ЭмЭндЭс десижанс» с глобальными фармацевтическими компаниями, а также используются в учебном процессе на кафедре фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета при чтении лекций и проведении семинарских занятий.

Построена математическая модель противоопухолевого иммунного ответа, позволяющая проводить интерполяцию биологических эффектов комбинированной терапии с использованием ионизирующего облучения и

препаратов, блокирующих PD-1/PD-L1-опосредованные иммуносупрессивные механизмы.

Предложенная математическая модель используется для оптимизации дизайна доклинических исследований: подбора дозы и кратности введения препаратов, выбора периода наблюдения, размера выборки лабораторных животных и экспериментальной опухолевой модели.

Разработанная модель также находит применение в поиске предиктивных биомаркеров, позволяющих оценить вероятность ответа на терапию, и принятия решений о выборе комбинируемых препаратов для дальнейшего изучения в рамках клинических исследований.

На основе анализа опубликованных клинических исследований определены перспективы дальнейшей разработки рассматриваемой комбинированной иммунотерапии.

Представлены научно-практические рекомендации по использованию результатов диссертационной работы в исследованиях, направленных на количественную оценку эффективности новых иммунотерапевтических препаратов.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: по теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 3 статьи в зарубежных журналах Q1, индексируемых в SCOPUS и Web of Science, 1 статья в ведущем рецензируемом научном журнале, включенном в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертаций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Исследование выполнено на высокотехнологичном сертифицированном оборудовании с использованием валидированных методик. Для проведения доклинических экспериментов использована достаточная выборка лабораторных животных. Процедуры статистического анализа экспериментальных и клинических данных и получения математических

расчетов выполнялись с применением современного лицензированного программного обеспечения.

Выводы работы логично следуют из полученных автором экспериментальных наблюдений и проведенных математических расчетов и согласуются с опубликованной по теме исследования научной литературой. В то же время установлено, что в диссертационной работе представлены принципиально новые результаты, дополняющие современные представления о влиянии рассматриваемой терапии на динамические изменения ключевых компонентов противоопухолевого иммунного ответа.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении доклинических экспериментов, а также разработке математической модели противоопухолевого иммунного ответа. Диссертантом лично собраны и проанализированы данные 40 клинических исследований эффективности и безопасности комбинированной радио- и иммунотерапии, построены и проанализированы метарегрессионные метааналитические модели.

Лично автором поставлены цели и задачи работы, проведен глубокий анализ опубликованной литературы по теме исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Текст диссертационного исследования написан лично автором.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует 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 кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 18, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

На заседании 25 мая 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Вороновой Веронике Михайловне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«27» мая 2021 года