

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

Разработка новых подходов на основе комбинированной терапии к лечению онкологических заболеваний является одной из важнейших задач современной фармакологии. К их числу относятся методы, предполагающие активацию специфического противоопухолевого иммунитета. Диссертационное исследование Вороновой В.М. посвящено анализу, на основе междисциплинарного подхода, комбинированных методов лечения злокачественных новообразований, включающих прием моноклональных антител, специфичных к рецептору PD-1 или его лиганду PD-L1.

В данной работе используется междисциплинарный подход, на основе методов математического моделирования и анализа данных, для решения традиционных фармакологических задач, а именно, разработки рациональной комбинированной стратегии, количественной оценки дозозависимых эффектов терапии, оптимизации терапевтического режима и поиска предиктивных биомаркеров для оценки вероятности успеха лечения. В работе впервые проведено всестороннее количественное изучение противоопухолевой активности приема PD-L1-специфичных антител на фоне лучевой терапии на платформе мышшиной колоректальной аденокарциномы СТ26.

Для обоснования корректности разработанной математической модели проведён анализ неопределенности оценок параметров модели. Для верификации модели выполнено сравнение модельных расчетов с данными экспериментов, не использованными для оценки модельных параметров.

Автором предложена калиброванная математическая модель противоопухолевого иммунного ответа, которая может быть использована в качестве аналитического инструмента для количественной оценки биологических эффектов иммунотерапий с использованием PD-1/PD-L1-специфичных антител при проведении доклинических исследований с участием сингенных мышинных опухолевых моделей. Результаты применения модели для анализа терапий, включающих агенты, специфичные к мишеням CXCR2, CTLA-4 и A_{2A}R, отражены в публикациях по теме диссертации.

В целом, полученные Вороновой В.М. результаты позволили сформировать более глубокое понимание механизмов возникновения синергетических эффектов при проведении комбинированных терапий, включающих прием PD-1/PD-L1-специфичных антител, что представляет особый интерес при разработке новых иммунотерапевтических стратегий. Результаты диссертационной работы были внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии им. А.П. Нелюбина Института Фармации Сеченовского университета.

По тексту автореферата имеются следующие замечания.

1. На стр. 4 указано: «...вопрос подбора режима фармакотерапии онкологических заболеваний с использованием методов математического моделирования в нашей стране изучен недостаточно» Не ясно, относится ли это утверждение к зарубежным исследованиям.

2. В разделе «Степень достоверности результатов» нет информации об обосновании достоверности результатов математического моделирования.
3. Стр. 8, перед уравнением (1) упоминается один вектор параметров φ в функциях f , g , и забыт ψ .
4. На стр. 12 говорится об «идентифицируемости». Четко это свойство не определено. Идет ли речь об оценивании интервалов неопределенности параметров, поиске глобального минимума функционала невязки или априорной идентифицируемости.

Однако эти замечания не меняют общей высокой оценки работы. Автореферат написан ясно, хорошо структурирован. В целом, диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне. Результаты работы весьма полно представлены в публикациях и докладах на научных конференциях.

Таким образом, автореферат Вороновой В.М. **«Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования»** позволяет сделать вывод о том, что данная диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является полноценной научно-квалификационной работой, обладает научной новизной и практической значимостью 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 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.



Ведущий научный сотрудник ФГБУН Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук, доктор физико-математических наук по специальности 01.01.11 – Системный анализ и автоматическое управление Бочаров Геннадий Алексеевич

17.05.2021

Подпись Г.А. Бочарова заверяю

Ученый секретарь ИВМ РАН



проф., д.ф.-м.н. В.П. Шутяев

Адрес: 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8.

Тел: 8 (495) 984-81-20, e@mail: director@mail.inm.ras.ru