

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по науке

и инновациям НИУ «БелГУ»



Н.И. Репников

2021 г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы

**Вороновой Вероники Михайловны** на тему:

«Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.01.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы исследования**

Фармакотерапия онкологических заболеваний является одним из наиболее сложных и динамично развивающихся разделов фармакологии. Наряду с традиционными методами лечения, такими как химио- и лучевая терапия, в клинической практике начинают появляться новые классы препаратов. Так, недавние открытия молекулярной биологии позволили исследователям осознать высокий потенциал иммуностимулирующих препаратов в лечении онкологических заболеваний. В настоящее время во всем мире изучаются порядка 4500 соединений, из которых лидирующее место занимают PD-1/PD-L1-

специфичные моноклональные антитела, показавшие клиническую эффективность при лечении ряда нозологий. С целью дальнейшего увеличения противоопухолевой активности проводятся доклинические исследования PD-1/PD-L1-блокирующих агентов в составе комплексных терапий. В частности, комбинированная радио- и иммунотерапия вызывает особый интерес исследователей, так как было показано, что ионизирующее облучение способно оказывать локальное провоспалительное действие, и, таким образом, усиливать эффекты иммуноактивирующих препаратов.

Планирование дизайна доклинических исследований является комплексной задачей, направленной на получение максимального количества информации для количественной оценки эффективности изучаемой терапии. В то же время простые методы анализа данных не могут быть использованы в полной мере для описания дозозависимых эффектов лечения при применении комплексных терапевтических режимов. Одним из способов преодоления данной проблемы является использование математических моделей, позволяющих рассчитать фармакокинетический профиль препарата и экстраполировать наблюдаемую в экспериментах эффективность лечения на гипотетические режимы терапии. Дополнительным преимуществом данного метода является возможность усложнения модели посредством включения уравнений, описывающих динамику компонентов патогенеза изучаемого заболевания. Таким образом, математическое моделирование позволяет оптимизировать дизайн доклинических исследований, охарактеризовать механизм действия препарата и извлечь максимальное количество информации из небольшого объема экспериментальных данных.

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки**

Настоящая диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексным планом научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) при частичной

финансовой поддержке внутреннего гранта ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в рамках Федеральной программы «5-100». Тема исследования относится к изучению значимых вопросов разработки инновационных онкологических препаратов – оптимизации дизайна доклинических исследований.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационном исследовании Вороновой В.М. впервые проведена количественная оценка дозозависимой противоопухолевой активности комбинированных радио- и иммунотерапий с применением PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител методами математического моделирования.

Разработанная автором модель позволила идентифицировать наиболее эффективный режим комбинированного лечения, а именно, внутривенное введение PD-L1-специфичных моноклональных антител в дозе 10 мг/кг два раза в неделю в сочетании с однократным высокодозным облучением опухоли в первый день иммунотерапии.

В работе Вороновой В.М. впервые реконструирована временная динамика различных популяций иммунных клеток и биомаркеров на фоне рассматриваемых режимов терапии, установлена взаимосвязь между индивидуальными динамическими трендами компонентов иммунной системы животных и наблюдаемой эффективностью лечения.

Автор впервые провела сравнительную оценку клинической эффективности и безопасности лучевой терапии и комбинированной радио- и иммунотерапии посредством метаанализа 40 клинических исследований.

### **Значимость результатов работы для науки и практики**

Результаты, полученные Вороновой В.М., вносят существенный вклад в понимание механизмов возникновения синергетических эффектов ионизирующего облучения и иммуностимулирующих препаратов. В частности,

расчеты, проведенные автором, показали, что радиоиндуцированная гибель опухолевых клеток сопровождается активацией процессов антигенпрезентации, приводящих к временному увеличению уровня цитотоксических лимфоцитов в сайте опухоли, в то же время фармакологическая блокада PD-L1-опосредованного иммуносупрессивного механизма способствует более выраженной и устойчивой экспансии иммунных клеток.

Полученные автором результаты указали на целесообразность использования уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов для оценки вероятности ответа на комбинированную радио- и иммунотерапию, что может быть учтено при разработке биомаркерной стратегии для проведения дальнейших исследований.

Предложенная математическая модель нашла применение в оптимизации дизайна доклинических исследований комбинированных терапий с использованием PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител и инновационных иммунотерапевтических препаратов – селективных ингибиторов аденозиновых рецепторов типа 2A, блокаторов  $\beta$ -рецептора интерлейкина 8, селективных ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы- $\gamma$ .

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование В.М. Вороновой выполнено на высоком научно-методическом уровне, эксперименты проведены с использованием сертифицированного лабораторного оборудования, расчеты выполнены при помощи современного программного обеспечения. Выводы работы соответствуют поставленным задачам и логично следуют из полученных результатов.

Наблюдения доклинических исследований, результаты математических расчетов и метаанализа клинических данных согласуются между собой.

Представленная в тексте диссертационной работы информация не противоречит существующим опубликованным материалам.

### **Полнота изложения результатов диссертации**

Результаты работы доложены на профильных отечественных и международных конференциях. Полученные автором результаты в полной мере отражены в 16 печатных работах, в том числе 3 статьях, индексируемых в международных базах цитирования SCOPUS и Web of Science, 1 статьей в ведущем рецензируемом научном журнале, включенном в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Оценка содержания и оформления работы в целом**

Текст диссертации написан в классическом стиле и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, обсуждение полученных результатов и выводы работы.

Работа оформлена в соответствии с принятыми нормативными требованиями, материал изложен доступно и воспринимается легко, текст дополнен богатым иллюстративным материалом – работа содержит 12 таблиц, 20 рисунков и 3 приложения. Список литературы включает 28 отечественных и 176 зарубежных источников.

Существенных замечаний и недостатков по работе нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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.

Отзыв на диссертацию Вороновой В.М. обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ». Присутствовало на заседании 12 чел. Результаты голосования: «за» – 12 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 12 от 12 апреля 2021 г.

**Председатель заседания:**

заведующий кафедрой фармакологии  
и клинической фармакологии НИУ «БелГУ»,  
д.м.н., профессор  
(14.03.06)

Покровский М.В.

308015, г. Белгород,  
ул. Победы, д.85

Телефон: 8 (4722) 30-12-11

e-mail: info@bsu.edu.ru

