

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук, доцента Балабаньяна В.Ю.

на диссертацию 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 208.001.11 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**

Поиск новых терапевтических стратегий, способных эффективно подавлять злокачественный тканевой рост, составляет одно из важнейших направлений фундаментальной и клинической фармакологии. В данном конкретном случае речь идет об использовании комбинированного подхода, предполагающего совместное назначение иммунотерапевтических препаратов и проведение радиотерапии. Перспективным классом иммунотерапевтических противоопухолевых препаратов являются ингибиторы контрольных точек иммунитета, способные активировать специфический противоопухолевый иммунитет. Ключевыми задачами в рамках оптимизации комбинированных радио- и иммунотерапий является выбор наиболее эффективных терапевтических схем и персонализация назначаемого лечения. Выполнение данных задач требует количественной оценки влияния ионизирующего излучения на динамические изменения различных компонентов микроокружения опухоли и идентификацию факторов, определяющих выраженность иммунного ответа. Одним из инструментов, позволяющих интегрировать многочисленные экспериментальные данные в единую картину патогенеза заболевания,

является математическое моделирование. С целью оптимизации комбинированной фармакотерапии с применением ионизирующего облучения и PD-1/PD-L1- специфических моноклональных антител автор построил математическую модель противоопухолевого иммунного ответа. Предложенная математическая модель позволяет оптимизировать доклиническое изучение противоопухолевой комбинированной фармакотерапии. По своей сути диссертационное исследование представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение важнейших фармакологических и биомедицинских задач. Подобное сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование В.М. Вороновой не только актуальным, но и практически значимым.

#### **Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Целью исследования диссертанта была оптимизация комбинированной фармакотерапии с применением ионизирующего облучения и PD-1/PD-L1- специфичных моноклональных антител на примере колоректальной мышинной модели аденокарциномы СТ26 методами математического моделирования. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 6). Для их решения автор использовал современные фармакологические, молекулярно-биологические, статистические методы, метаанализ, а также методы математического моделирования. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как

количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

### **Научная новизна полученных результатов**

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о выявленной корреляции между различными режимами облучения и временем назначения PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител на модели колоректальной мышины аденокарциномы СТ26. Автором впервые предложена и обоснована математическая модель противоопухолевого иммунного ответа, позволяющая охарактеризовывать дозозависимое ингибирование роста опухоли и оценивать межиндивидуальную вариабельность эффективности комбинированной терапии. Также выявлено, что в качестве предиктивного биомаркера можно использовать показатель инфильтрации опухоли цитотоксическими лимфоцитами. Наконец, проведенный метаанализ результатов клинических исследований показал более высокую эффективность комбинированной радио- и иммунотерапии по сравнению с монорadiолечением.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной фармакологии и медико-биологической науки в целом.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Теоретическое значение диссертационной работы В. М. Вороновой следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, автором сформулированы конкретные научно-методические и практические рекомендации. Так, для увеличения эффективности иммунотерапии в рамках доклинических исследований рекомендуется введение PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител одновременно с началом лучевой

терапии. С целью достижения максимальной эффективности комбинированной радио- и иммунотерапии при проведении доклинических исследований рекомендуется использование высокодозных режимов облучения. При оценке вероятности ответа на терапию в рамках доклинических исследований необходимо проводить измерения уровня опухолинфильтрирующих лимфоцитов перед началом лечения. Для подтверждения результатов метаанализа требуется проведение проспективных плацебо-контролируемых исследований.

### **Достоверность результатов и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертантом получен и представлен большой объем экспериментальных данных, проведена их корректная статистическая обработка, дано четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Основные положения диссертационного исследования были представлены как на отечественных, так и на международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ в том числе 3 статьи в индексируемых в SCOPUS и Web of Science журналах, 1 – в ведущем рецензируемом научном журнале, включенном в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Общая характеристика работы**

Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 12 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение,

обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главы собственных исследований с обсуждением полученных результатов, выводы, практические рекомендации и приложения. Литературный указатель содержит 204 ссылки на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

В обзоре литературы представлены данные преимущественно зарубежных литературных источников, описывающих механизмы формирования противоопухолевого иммунного ответа и различные терапевтические стратегии, направление как на активацию компонентов противоопухолевого иммунитета, так и на подавление иммуносупрессивных факторов микроокружения опухоли. Значительная часть литературного обзора посвящена различным методам моделирования, применяемым в биомедицинских исследованиях.

В главе 2 «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлены дизайны исследования, методы с их подробным описанием и статистический аппарат, использованный при обработке первичных данных.

В третьей главе представлены результаты проведенных доклинических исследований.

В четвертой главе приводится описание предлагаемой математической модели и описываются подходы к ее разработке.

Пятая глава посвящена применению модели для оптимизации комбинированной радио- и иммунотерапии.

В шестой главе изложены результаты метаанализа клинических исследований эффективности и безопасности комбинированной радио- и иммунотерапии.

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

### Замечания и вопросы к работе.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. На стр. 13 автореферата автор представил математическую модель противоопухолевого иммунного ответа. Просьба пояснить, на основании каких критериев был сделан вывод о правомерности использования предложенной модели для изучения биологических эффектов комбинированной радио- и иммунотерапии.
2. Диссертантом экспериментально установлено, что гипофракционные режимы являются менее эффективными по сравнению с однократными высокодозными режимами при одинаковой суммарной дозе облучения. Имеется ли у автора объяснение выявленного феномена.
3. Частота возникновения радионекроза в существенной степени зависит от режима радиотерапии. Не приводит ли высокодозный режим облучения к повышению риска развития радионекроза?
4. При проведении доклинических исследований на модели колоректальной аденокарциномы СТ 26 у мышей использовали анти-PD-L1-специфичное моноклональное антитело в дозе 10 мг/кг с введением один раз в 3 дня на протяжении 2 недель. Просьба пояснить выбор дозы моноклонального антитела и режима терапии.
5. Известно, что вопрос транслируемости доклинических результатов в клиническую практику является особенно актуальным для иммунотерапии ввиду существенных межвидовых различий эффекторных элементов иммунной системы человека и мыши. Имеются ли к настоящему времени результаты проведенных проспективных клинических исследований комбинированной радио- и иммунотерапии?

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению. Все приведенные вопросы не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

### **Заключение**

Диссертация Вороновой Вероники Михайловны на тему «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в оптимизации комбинированной фармакотерапии злокачественных новообразований с применением методов математического моделирования, что имеет большое значение для фармакологии и медицины в целом. По объему проведенных экспериментальных исследований, новизне, научно-практической значимости работа В.М. Вороновой 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.

### **Официальный оппонент**

доктор фармацевтических наук по специальности  
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология,

доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»



Балабаньян Вадим Юрьевич

Подпись доктора фармацевтических наук, доцента

Балабаньяна Вадима Юрьевича подтверждаю

Декан факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, академик РАН



Ткачук В.А.

28 апреля 2021

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп.1

Тел.: +7 (495) 9328814, e-mail: info@fbm.msu.ru