

## **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**

Диссертационная работа Вороновой В.М. посвящена решению важной и актуальной задачи, а именно, оптимизации разработки инновационных методов лечения онкологических заболеваний. В качестве объекта изучения выступает комбинированный терапевтический подход, предполагающий прием PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител на фоне лучевой терапии. В целях увеличения эффективности данного метода лечения автор исследует ряд вопросов, используя при этом современные методы математического моделирования и анализа данных.

В частности, в работе изучены механизмы сочетанного влияния ионизирующего облучения и PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител на динамику различных клеточных популяций. На основании модельных расчетов впервые установлено, что одновременное назначение вышеупомянутых терапевтических воздействий приводит к отторжению опухоли более чем у 50% животных. При этом у особей, не отвечающих на комбинированную радио- и иммунотерапию, отмечена низкая инфильтрация опухоли цитотоксическими лимфоцитами.

В работе впервые проведен сравнительный анализ эффективности различных режимов радио- и иммунотерапии. Полученные расчеты позволили автору оценить зависимость между суммарной дозой/режимом фракционирования облучения и противоопухолевой активностью комбинированного лечения. Установлено, что гиперфракционные режимы

обладают большей эффективностью по сравнению с гипофракционными при комбинировании с иммунотерапевтическими препаратами, отмечен рост эффективности лечения при увеличении суммарной дозы облучения в рассматриваемом диапазоне (2-10 Гр).

Стоит отметить, что данные результаты имеют высокую теоретическую значимость, так как вносят вклад в изучение механизмов действия рассматриваемых методов лечения на компоненты противоопухолевого иммунного ответа. Практическая ценность предложенной автором математической модели определяется возможностью ее использования при разработке новых иммунотерапевтических препаратов. В настоящее время, согласно предоставленным актам внедрения, расчеты, полученные с применением модели используются глобальными фармацевтическими компаниями для оптимизации дизайна доклинических исследований.

Для подтверждения достоверности полученных расчетов В.М. Вороновой были собраны и проанализированы данные 40 клинических исследований эффективности и безопасности комбинированной радио и иммунотерапии у пациентов с олигометастатическими поражениями головного мозга. Анализ выявил более высокий показатель одногодичной общей выживаемости в группе, получающей комбинированную терапию по сравнению с контрольной группой, получающей лучевую терапию.

Ключевые результаты исследования в полной мере отражены как в отечественных, так и международных публикациях и доложены на профильных конференциях и резюмированы в автореферате диссертации. Текст автореферата оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Таким образом, ознакомление с авторефератом позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа В.М. Вороновой «Разработка рациональной

комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» является разносторонним, полноценным и законченным научным исследованием, посвященным решению актуальной задачи современной фармакологии – применению методов математического моделирования для оптимизации дизайна доклинических исследований. 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.

Главный научный сотрудник  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,  
доктор биол. наук, профессор

12.05.2021г.

*Золотов* Н.Н. Золотов  
[zolotovnn@gmail.com](mailto:zolotovnn@gmail.com), 125315, г. Москва, Балтийская ул. 8. +7(910)4066322

Подпись Н.Н.Золотова заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,  
Канд. биол. Наук



В.А.Крайнева