

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

« 05 » 40 20 20 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания межкафедральной научно-методической конференции Института фармации им. А.П. Нелюбина, научно-исследовательского отдела «Центр персонализированной онкологии» Института персонализированной медицины и научной группы «Компьютерная онкология» Сеченовского Университета, лаборатории оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС, компании M&S Decisions, отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении, ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России и ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России.

Диссертация «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» выполнена на кафедре фармакологии Института фармации и трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.В.И.И.И.

И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Воронова Вероника Михайловна, 1989 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2011 году по специальности «Фармация».

В 2019 году прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 году в ФГАУ ВПО Белгородский Государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»).

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор, Лебедева Светлана Анатольевна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра фармакологии Института фармации, заместитель заведующего по научно-исследовательской работе.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Секачева Марина Игоревна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), «Центр персонализированной онкологии» Института персонализированной медицины, заведующая научно-исследовательским отделом.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Междисциплинарного Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 5 от 29 мая 2019 г.).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1

моноклональных антител методами математического моделирования», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология», принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа посвящена решению актуальной задачи - оптимизации терапии онкологических заболеваний. В качестве объекта исследования выбран один из наиболее перспективных и активно изучаемых на данный момент классов препаратов. Используемый автором подход является комплексным и включает проведение доклинических исследований, разработку математической модели на основе полученных экспериментальных данных с последующим проведением модельных расчетов, а также сопоставление результатов моделирования с наблюдениями клинической практики.

В практической части использованы наиболее современные и адекватные поставленным задачам методы. Полученные автором результаты являются непротиворечивыми и согласуются с ранее опубликованными наблюдениями. Выводы исследования являются логичными и следуют из представленных результатов доклинических экспериментов и математических расчетов. Материал корректно оформлен, изложен доступным языком и дополнен необходимыми иллюстрациями.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Комбинированные иммунотерапии являются перспективным методом лечения онкологических заболеваний. Особый интерес для исследователей представляют терапии с использованием PD-1/PD-L1 моноклональных антител и ионизирующего облучения. С целью увеличения противоопухолевой активности данной комбинации в настоящее время перед фармакологами стоят задачи оптимизации режима лечения и персонализации терапии. Одним из инструментов решения поставленных задач является математическое моделирование, позволяющее количественно охарактеризовать биологические эффекты различных терапий, изучить

механизмы межиндивидуальной variability в ответе на лечение и рассчитать эффективность предполагаемых терапевтических схем.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении доклинических исследований, анализе и интерпретации экспериментальных наблюдений, разработке математической модели, написании алгоритмов расчета эффективности различных терапевтических режимов, подготовке материалов к публикации. Лично автором осуществлен сбор и анализ данных клинических исследований радио- и иммунотерапии. Автором проведен обзор литературы по теме исследования, сформулированы цели и задачи работы, сделаны научные выводы и предложены практические рекомендации. Текст диссертации написан лично автором.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена репрезентативностью выборки лабораторных животных. Экспериментальная часть проведена с использованием сертифицированного и современного оборудования. Полученные экспериментальные данные обработаны с использованием стандартных методов статистического анализа. Используемые научно-методические подходы отвечают поставленным задачам.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые проведено сравнительное исследование эффективности различных режимов облучения и времени назначения PD-1/PD-L1-специфичных моноклональных антител на модели колоректальной мышинной аденокарциномы СТ26.

Автором предложена новая математическая модель противоопухолевого иммунного ответа, позволяющая интерполяцию экспериментальных наблюдений с целью количественной оценки дозозависимого ингибирования роста опухоли под действием лечения и расчета эффективности альтернативных режимов терапии.

Теоретические расчеты, полученные с использованием предложенной модели, позволили изучить влияние радио-, иммуно- и комбинированных терапий на динамические изменения популяций иммунных клеток и, таким образом, охарактеризовать механизм возникновения синергетических эффектов при совместном использовании рассматриваемых терапевтических воздействий.

На основании модельных симуляций автором охарактеризованы механизмы межиндивидуальной вариабельности в динамике роста опухоли под действием рассматриваемых терапевтических воздействий.

Автором сделан систематический обзор литературы и собрана база данных, содержащая результаты клинических исследований комбинированной радио- и иммунотерапии у пациентов с олигометастатическими поражениями головного мозга. На основании полученной информации проведено количественное изучение влияния различных факторов на показатели клинической эффективности и безопасности данного метода лечения.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

На основании модельных расчетов установлена наиболее эффективная схема лечения мышинной колоректальной карциномы СТ26 и выявлены предиктивные биомаркеры, которые могут быть использованы для оценки вероятности успеха рассматриваемой терапии в клинической практике

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы как при планировании новых доклинических экспериментов по изучению эффективности комбинированных радио- и иммунотерапий с применением PD-1/PD-L1-специфичных антител, так и при разработке новых иммунотерапевтических препаратов. Так, предложенная математическая модель на данный момент используется для изучения препаратов-ингибиторов аденозиновых рецепторов типа 2A и P13Kγ иммуномодуляторов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Научные работы соискателя вносят значительный вклад в понимание эффектов рассматриваемых терапий на динамику ключевых компонентов противоопухолевого иммунного ответа. Ценность исследований подтверждается наличием международных публикаций.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные положения диссертационного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета и фирмы ООО ЭмЭндЭс Десижанс (Москва).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Доклинические исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 28-20 от 07 октября 2020 г.).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Работа соответствует паспорту специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, отрасль науки – фармацевтические науки.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 16 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 3 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 12 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 11 зарубежных конференций).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (не менее 2):

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) Peskov K, Azarov I, Chu L, Voronova V, Kosinsky Y, Helmlinger G. Quantitative mechanistic modelling in support of pharmacological therapeutics development in immuno-oncology// Front Immunol. – 2019. – Vol. 10 – P. 924. doi: 10.3389/fimmu.2019.00924

3) Воронова В.М., Лебедева С.А., Секачева М.И., Хельмлингер Г., Песков К.В. Сравнение эффективности радио- и комбинированной радио- и иммунотерапии: систематический обзор и метаанализ// Российский медицинский журнал – 2020. – Том 26, № 1. – P. 67-73. doi: 10.18821/0869-2106-2020-26-1-67-73

4) Voronova V., Lebedeva S, Sekacheva M, Helmlinger G and 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

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

Результаты работы представлены на 26 и 27 ежегодных встречах «The Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe» (2016, Лиссабон; 2017, Будапешт), 8 ежегодной конференции «American Conference of Pharmacometrics» (2017, Форт Лодердейл), ежегодной конференции «American Association for Cancer Research Annual Meeting» (2018, Чикаго), 33 и 34 ежегодных встречах «Society for Immunotherapy of Cancer Annual Meeting» (2018, 2019, Вашингтон), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019), ежегодной встрече «European Society for Radiotherapy and Oncology» (2020, Вена).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Вороновой Вероники Михайловны «Разработка рациональной комбинированной иммунотерапии с применением PD-1/PD-L1 моноклональных антител методами математического моделирования» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология».

Заключение принято на заседании межкафедральной научно-методической конференции Института фармации им. А.П. Нелюбина, научно-исследовательского отдела «Центр персонализированной онкологии» Института персонализированной медицины и научной группы «Компьютерная онкология» Сеченовского Университета, лаборатории оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС, компании M&S Decisions, отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении, ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России и ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России.

Присутствовало на заседании 30 чел.

Результаты голосования: «за» – 30 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 3 от 29.10.2020 г.

Председательствующий на заседании

Председатель заседания:

кандидат фармацевтических наук,

заведующий кафедрой фармакологии

Института фармации имени А.П. Нелюбина

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет)


В.В. Тарасов