

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «02» октября 2025 г., №46

О присуждении Царапаеву Павлу Валерьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Адьювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите «26» июня 2025 года (протокол заседания №27) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г. (с изменениями от 07.11.2019 г. №1072/нк, от 03.06.2021 г. №561/нк, от 25.05.2022 г. №522/нк, от 19.05.2025 г. №421/нк).

Соискатель Царапаев Павел Валерьевич, «11» июня 1996 года рождения.

В 2020 году окончил федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Медицинская биохимия».

Работает в должности лаборанта-исследователя лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология «02» августа 2021 года, иностранный язык (английский) «13» мая 2021 года, история и философия науки (медицинские науки) «27» апреля 2021 года. Справа о сдаче кандидатских экзаменов № 02/2022 выдана 10 марта 2022 года ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель - кандидат биологических наук Косоруков Вячеслав Станиславович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, директор.

Официальные оппоненты:

Уласов Илья Валентинович, доктор биологических наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), институт регенеративной медицины, отдел современных биоматериалов, ведущий научный сотрудник;

Утяшев Игорь Аглемович, кандидат медицинских наук, Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд», Институт онкологии Хадасса Москва, департамент клинических исследований, директор.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Сергеевой Натальей Сергеевной, доктором биологических наук, профессором, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, отделение прогноза консервативного лечения, заведующий, и утвержденном Алексеевым Борисом Яковлевичем, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, заместителем генерального директора по науке, указала, что диссертационная работа Царапаева Павла Валерьевича на тему «Адьювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины» является самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи, заключающейся в выборе наиболее перспективного адьюванта, способного повысить иммуногенность и противоопухолевую эффективность пептидных противоопухолевых вакцин, что имеет существенное значение для дальнейшего развития онкоиммунологии и создания иммунотерапевтических подходов в лечении злокачественных новообразований. По своей практической значимости, новизне и актуальности исследования диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в последней редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Царапаев Павел Валерьевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 3 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах отражена оценка противоопухолевой эффективности адьювантов Ридостин Про и Poly(I:C) в отношении лимфомы мышей E.G7-OVA; приведены результаты сравнительного анализа противоопухолевой эффективности и иммуногенности вакцин с одинаковыми пептидами, но разными адьювантами: Ридостин Про или Poly(I:C); показана оценка влияния Ридостина Про и Poly(I:C) на цитокиновый профиль сыворотки крови мышей и иммунофенотип клеток селезенки мышей; отражена способность адьювантов Ридостин Про и Poly(I:C) усиливать специфический Т-клеточный ответ на неоантигенные синтетические пептиды.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 65%, объем научных изданий составляет 1,208 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Исследование препаратов Ридостин Про и Poly(I:C) в качестве адьювантов для противоопухолевой вакцины на модели E.G7-OVA. / **П. В. Царапаев**, М. А. Барышникова, А. В. Пономарев, А. А. Рудакова, З. А. Соколова, К. А. Барышников, Г. М. Левагина, Е. Д. Даниленко, В. С. Косоруков // Российский биотерапевтический журнал. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 78-84.

2. Изучение Ридостина Про и Poly(I:C) в качестве адьювантов, усиливающих иммуногенность противоопухолевой вакцины. / А. В. Пономарев, **П. В. Царапаев**, М. А. Барышникова, З. А. Соколова, А. А. Рудакова, М. В. Миронова, Д. В. Гусев, Г. М. Левагина, Е. Д. Даниленко, В. С. Косоруков // Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т.23. – №3. – С. 86-99.

3. Сравнение Ридостина Про и Poly(I;C) в качестве адъюванта для противоопухолевой неоантигенной пептидной вакцины. / М. А. Барышникова, А. В. Пономарев, А. А. Рудакова, З. А. Соколова, Н. В. Голубцова, **П. В. Царапаев**, Г. М. Левагина, Е. Д. Даниленко, В. С. Косоруков // Российский биотерапевтический журнал. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 82-89.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва. Отзыв подписан Титовым Константином Сергеевичем, доктором медицинских наук, профессором, ведущим научным сотрудником. В отзыве указано, что автореферат в полном объёме отражает содержание диссертации, её цели, задачи, методы и результаты. Диссертационная работа Царапаева П.В. «Адъювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины» является завершённым научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная задача повышения эффективности пептидных противоопухолевых вакцин за счёт оптимального подбора адъювантов. Работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва. Отзыв подписан Соколовской Алисой Анатольевной, кандидатом биологических наук, ведущим научным сотрудником. В отзыве указано, что автореферат

диссертационной работы Царапаева П.В. содержит достаточный объем иллюстративных материалов, изложен грамотным литературным языком, составлен в соответствии с требованиями ВАК, оформлен согласно утвержденным стандартам, обладает четкой структурой и всесторонне отражает результаты проведенного исследования. Таким образом, результаты анализа автореферата свидетельствуют, что диссертационная работа Царапаева Павла Валерьевича на тему: «Адьювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая значение для развития онкологии. По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология и лучевая терапия;

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва. Отзыв подписан Крыловым Вадимом Борисовичем, доктором химических наук, ведущим научным сотрудником, заведующим лабораторией синтетических гликовакцин. В отзыве указано, что диссертационная работа Царапаева П.В. на тему «Адьювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины» является научно-квалификационной работой, осуществлено решение научной задачи (подбор оптимального адьюванта для использования совместно с пептидными противоопухолевыми вакцинами), имеющей важное значение для онкологии. По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Уласов Илья Валентинович, доктор биологических наук, и Утяшев Игорь Аглымович, кандидат медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической и экспериментальной онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан комплексный подход к оценке эффективности потенциальных адъювантов для введения в состав противоопухолевых пептидных вакцин, включающий оценку иммуногенности с использованием методов ELISpot для измерения продукции интерферона-гамма, мультиплексного анализа для определения уровня цитокинов и проточной цитометрии для анализа иммунных

клеток;

предложено использование агонистов TLR-3 – Poly(I:C) и Ридостина Про в качестве адъювантов для усиления иммуногенности и противоопухолевого эффекта пептидных противоопухолевых вакцин;

доказано, что адъюванты Poly(I:C) и Ридостин Про демонстрируют высокую эффективность в усилении иммунного ответа и противоопухолевого действия пептидных противоопухолевых вакцин;

введены в рутинную практику и рекомендованы для широкого применения в научных исследованиях противоопухолевых вакцин режимы иммунизации экспериментальных животных и методы оценки иммуногенности потенциальных адъювантов пептидных противоопухолевых вакцин.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что адъюванты Ридостин Про и Poly(I:C) играют значимую роль в развитии иммунного ответа на вакцинацию – вызывают повышение продукции интерферона-гамма в спленоцитах иммунизированных животных и увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови иммунизированных мышей, а также обеспечивают реализацию противоопухолевого эффекта пептидных вакцин;

применительно к проблематике диссертации эффективно **использован** комплекс методов: ELISPOT для анализа иммуногенности пептидов и различных адъювантов, мультиплексный анализ для определения концентрации цитокинов в сыворотке крови и проточная цитометрия для оценки изменений иммунофенотипа спленоцитов под действием Poly(I:C) и Ридостина Про, а противоопухолевый эффект определяли по динамике роста опухоли и показателям выживаемости животных;

изложены убедительные доказательства, что Ридостин Про и Poly(I:C) усиливают иммуногенность синтетических неоантигенных пептидов, пептида TRP2 и Оваальбумина, выражающуюся в усилении продукции интерферона-

гамма спленоцитами иммунизированных мышей, при этом Ридостин про обладает большей эффективностью в усилении иммуногенности неоантигенных пептидов;

раскрыты новые данные о том, что Ридостин Про более эффективно чем Poly(I:C) увеличивает концентрацию провоспалительных цитокинов IL-12p70, TNF, INF- γ , MCP-1, IL-10, IL-6 в сыворотке крови иммунизированных животных через 6 часов после введения, которая возвращается к контрольным значениям через 24 часа для всех цитокинов, кроме TNF и MCP-1;

изучены изменения иммунофенотипа спленоцитов мышей, иммунизированных Ридостином Про и Poly(I:C), показано, что оба адьюванта вызывают схожие изменения – снижение количества НК-клеток, Т-клеток и эффекторных Т-клеток памяти, увеличивали количество наивных Т-клеток и В-клеток. Однако, Ридостин Про значительно сильнее, чем Poly(I:C) повышает количество маркера CD69 на CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах;

проведена модернизация режимов применения адьювантов в составе пептидных противоопухолевых вакцин у экспериментальных животных с подкожно перевитыми опухолями меланомой B16-F10 и лимфомой E.G7-OVA, в результате чего показаны преимущества применения вакцин с адьювантами Ридостин Про и Poly(I:C) в смешанном (профилактическом/терапевтическом) режиме, обеспечивающем защиту против развития экспериментальных опухолей у мышей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в повседневную научно-исследовательскую работу лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей рекомендации: проводить оценку иммуногенности потенциальных адьювантов с использованием методов, позволяющих точно оценить эффективность адьюванта в стимуляции иммунного ответа – ELISpot для измерения продукции интерферона- γ ,

мультиплексного анализа для определения изменений концентрации цитокинов и проточной цитометрии для анализа иммунных клеток;

определены перспективы включения в состав пептидных противоопухолевых вакцин адъюванта Ридостина Про, способствующего активации клеточного иммунного ответа и повышению продукции цитокинов;

создан подход к оценке противоопухолевого эффекта адъювантов в составе пептидных вакцин с использованием экспериментальных моделей опухолей мышей меланомы B16-F10 и лимфомы E.G7-OVA;

представлены результаты применения противоопухолевых пептидных вакцин с адъювантами, позволяющие рекомендовать использование Ридостина Про в смешанном (профилактическом/терапевтическом) режиме вакцинации для достижения максимальной противоопухолевой эффективности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на большом экспериментальном материале (254 инбредные мыши самки линии C57Bl/6). Примененные методики оценки эффективности адъювантов в составе противоопухолевой вакцины соответствовали поставленным цели и задачам;

теория построена на известных проверенных данных, о том, что применение пептидных противоопухолевых вакцин без адъювантов не вызывает формирования специфического противоопухолевого иммунного ответа; адъюванты повышают иммуногенность слабо распознаваемых опухолевых антигенов, стимулируют врожденный иммунный ответ и оптимизируют презентацию антигена для активации цитотоксических Т-клеток;

идея базируется на выборе наиболее перспективного адъюванта для доклинической разработки пептидных вакцин, способных усилить иммунный ответ и замедлить рост опухолей. В работе исследовали иммуногенность ряда потенциальных адъювантов: Poly(I:C), Ридостина Про и Полного адъюванта Фрейнда и выбирали наиболее перспективные для включения в состав пептидной противоопухолевой вакцины. Эти потенциальные адъюванты были выбраны на

основании их известных иммуномодулирующих свойств и способности усиливать иммунный ответ на введение вакцин;

использованы современные литературные данные доклинических и клинических исследований адъювантов в составе пептидных противоопухолевых вакцин для лечения онкологических заболеваний, подтверждающие эффективность подхода, примененного в диссертационной работе;

установлено, что адъюванты Poly(I:C) и Ридостин Про продемонстрировали способность стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, изменения иммунофенотипа спленцитов и противоопухолевую активность. Ридостин Про показал преимущество по сравнению с Poly(I:C) в повышении иммуногенности неоантигенов и активации клеток памяти;

использованы современные методы статистического анализа. Эксперименты по оценке иммуногенности анализировались в программах Excel и GraphPad Prism 5.0 с использованием непарного t-теста. Для интерпретации результатов проточной цитометрии и показателей противоопухолевой активности животных использовался непараметрический критерий Манна–Уитни в программе STATISTICA v.7. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя заключается в самостоятельной разработке замысла и дизайна исследования, постановке гипотезы о необходимости использования адъювантов агонистов TLR-3 для повышения эффективности пептидных вакцин, выборе экспериментальных моделей меланомы B16-F10 и лимфомы E.G7-OVA. Автором проведён выбор адъювантов (Poly(I:C), Ридостин Про, полный адъювант Фрейнда) и антигенных пептидов (TRP-2, OVA), выполнен основной объём экспериментальных работ, включающий иммунизацию животных, забор и подготовку биологического материала, проведение иммунологических тестов (ELISPOT, мультиплексный анализ цитокинов, проточная цитометрия), а также регистрацию и анализ роста опухолей и выживаемости животных. Автором разработаны и внедрены протоколы оценки

иммунного ответа и критерии противоопухолевой активности, выполнена статистическая обработка данных с использованием современных методов анализа. На основании полученных результатов автором проведено сравнение эффективности различных адъювантов, сделаны выводы о преимуществах Ридостина Про, а также подготовлены научные статьи, тезисы и доклады, представленные на профильных конференциях.

Диссертационная работа является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как решение важной научной задачи в клинической онкологии.

Диссертация Царапаева Павла Валерьевича посвящена актуальной теме, имеет важное научно-практическое значение и соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Соискатель Царапаев Павел Валерьевич ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы д.м.н., доцента Трякина А.А., д.м.н., профессора Жордания К.И. и привел собственную аргументацию.

На заседании «02» октября 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – сравнительной оценки эффективности ряда потенциальных адъювантов для включения в состав пептидной противоопухолевой вакцины, имеющей значение для развития онкологии, присудить Царапаеву П.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

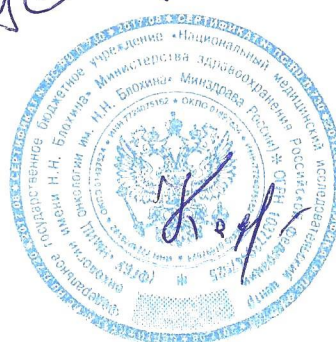
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 12 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек,

входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.м.н., доцент

Трякин А.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Кадагидзе З.Г.

«02» октября 2025 г.