

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**Кандидата медицинских наук Утяшева И.А. на диссертационную работу Царапаева Павла Валерьевича «Адьювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

### **Актуальность темы исследования**

Разработка новых подходов к лечению злокачественных новообразований остаётся одной из приоритетных задач современной онкологии и трансляционной медицины. В условиях роста заболеваемости и высокой смертности от рака особенно остро стоит необходимость в создании эффективных, избирательных и безопасных терапевтических стратегий. Одним из перспективных направлений в этом контексте является иммунотерапия, в частности — разработка противоопухолевых вакцин. Несмотря на устойчивый интерес к данной теме, клиническое внедрение вакцинных технологий сопряжено с рядом серьёзных научных и практических трудностей.

На сегодняшний день активно разрабатываются новые типы вакцин, в том числе на основе синтетических пептидов, которые обладают высокой специфичностью и производственной воспроизводимостью. Особое внимание уделяется созданию персонализированных вакцин, нацеленных на индивидуальные неоантигены, выявляемые на основе данных молекулярного профилирования опухолей пациента. Однако ключевым аспектом, определяющим эффективность пептидных вакцин, остаётся выбор иммунологического адьюванта, способного обеспечить адекватную активацию антиген-специфического ответа.

Диссертационная работа Павла Валерьевича Царапаева направлена на экспериментальное сравнение иммуногенности и противоопухолевой активности различных адьювантов в составе пептидных вакцин. Актуальность данного исследования обусловлена как высокой значимостью изучаемой проблемы для фундаментальной онкоиммунологии, так и практической направленностью на создание эффективных вакцинных платформ, пригодных для клинического применения.

### **Научная новизна**

Настоящее диссертационное исследование представляет собой комплексное сравнение иммунологических и противоопухолевых эффектов различных адьювантов в составе пептидной противоопухолевой вакцины. Установлены различия в их способности активировать клеточное звено иммунной системы и модулировать цитокиновый профиль,

что позволило обоснованно оценить их перспективность для применения в онкологической иммунотерапии.

Впервые показано, что применение Ридостина Про в составе пептидной вакцины обеспечивает более выраженную активацию Т-клеточного ответа и торможение роста опухоли по сравнению с Poly(I:C). На основании полученных результатов научно обоснован выбор Ридостина Про в качестве предпочтительного адъюванта для дальнейшей разработки персонализированных противоопухолевых вакцин на основе неоантигенных пептидов.

Впервые предложен и проверен смешанный (профилактический и терапевтический) режим вакцинации, который продемонстрировал наибольшую эффективность в подавлении роста опухоли, что расширяет представления о стратегиях применения пептидных вакцин в условиях предсуществующей опухоли.

Результаты исследования существенно расширяют современные представления о механизмах иммуномодуляции при использовании синтетических пептидных вакцин и впервые демонстрируют преимущество Ридостина Про как эффективного и клинически перспективного адъюванта для дальнейшего развития противоопухолевых иммунотерапевтических стратегий.

### **Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций**

В исследовании применялись современные методы анализа иммунного ответа, включая ELISpot, проточную цитометрию и мультиплексный анализ цитокинов. Противоопухолевая эффективность вакцин проверялась на экспериментальных моделях B16-F10 и EG7-OVA. Обработка данных проводилась с использованием актуальных методов статистического анализа. Для анализа результатов ELISpot применялись программы Excel и GraphPad Prism 5.0, а статистическая значимость оценивалась с использованием непарного t-теста и критерия Манна–Уитни. Наличие необходимых контрольных групп, корректная трактовка результатов и их сопоставление с данными научной литературы обеспечивают достоверность и научную обоснованность выводов, сделанных в работе.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Царапаева П.В. состоит из введения, 4 глав: обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждения полученных результатов,

выводов, списка сокращений и списка литературы, изложена на 113 страницах, содержит 11 таблиц и 14 рисунков, список литературы включает 212 источников.

**Во введении** обоснована актуальность выбранной темы, чётко сформулирована цель исследования и подробно определён перечень задач, необходимых для её достижения. Автор выделяет научную новизну, а также теоретическую и практическую значимость проведённого исследования. Кратко изложены применённые методы и методологическая база работы. Обоснование достоверности полученных данных представлено убедительно и не вызывает сомнений. Раздел «Положения, выносимые на защиту» отражает ключевые результаты исследования. Кроме того, указаны научные конференции, где были представлены основные доклады по теме диссертации.

**Обзор литературы** выполнен на хорошем научном уровне и содержит всю необходимую информацию по теме. В нём представлены современные достижения в области противоопухолевой вакцинотерапии с особым вниманием к использованию пептидных вакцин. Отмечается, что ограниченная эффективность этих вакцин связана с тем, что опухолевые антигены, обнаруживаемые на опухолях, часто являются опухолю-ассоциированными, а не строго специфическими. В разделе подробно рассмотрены адъюванты, их классификация и роль в доставке антигенов. Также освещено клиническое применение адъювантов в составе противоопухолевых вакцин, что соответствует тематике диссертации. В завершение обзора отмечается важность подбора адъюванта с оптимальным сочетанием безопасности и эффективности для создания синтетических пептидных неоантигенных вакцин, что непосредственно отражает основную цель данного исследования.

**В разделе «Материалы и методы»** детально представлены использованные реактивы, оборудование, а также полный список неоантигенных пептидов с их основными характеристиками. Описаны методики работы с лабораторными животными и клеточными культурами, а также применяемые методы оценки иммуногенности исследуемых пептидов. В частности, приведены подробные сведения об использовании ELISpot-анализа, мультиплексного определения цитокинов в одном образце, а также проточной цитометрии. Подробно раскрыты схемы проведения вакцинации и методики оценки её эффективности. Для статистической обработки полученных данных применялись общепринятые методы, включая расчет среднего значения и стандартного отклонения, а также непараметрический тест Манна–Уитни с использованием программного обеспечения «Статистика». Такой комплексный подход к анализу обеспечивает высокую степень достоверности и объективности результатов исследования.

**В главе «Результаты»** автор подробно раскрывает данные, полученные в ходе комплексной оценки иммуногенности и противоопухолевой активности различных адъювантов, включённых в состав пептидных вакцин, содержащих смеси нескольких неоантигенных пептидов. В первую очередь, представлен сравнительный анализ влияния исследуемых адъювантов, таких как Ридостин Про и Poly(I:C), на формирование иммунного ответа у экспериментальных животных.

Автор проводит детальный анализ изменений иммунофенотипа спленоцитов мышей с помощью проточной цитометрии, выявляя особенности активации и распределения основных популяций иммунных клеток под воздействием различных адъювантов.

Далее описаны результаты количественной оценки иммуногенности пептидов с использованием метода ELISpot, направленного на измерение продукции IFN- $\gamma$  как маркера Т-клеточного ответа. В совокупности с мультиплексным анализом сывороточных цитокинов, автор демонстрирует, как выбранные адъюванты влияют на профиль вырабатываемых медиаторов воспаления и иммунного ответа.

Особое внимание уделено оценке противоопухолевого эффекта наиболее иммуногенных пептидов и их комбинаций, что проводилось на экспериментальных моделях B16-F10 и EG7-OVA. Результаты показывают, что вакцины с адъювантом Ридостин Про обеспечивают более выраженное подавление роста опухоли по сравнению с Poly(I:C), что свидетельствует о более высокой эффективности первого в качестве иммуномодулятора.

Таким образом, глава «Результаты» представляет всесторонний анализ данных, подтверждающих эффективность выбранных адъювантов и обосновывающих дальнейшее использование Ридостина Про в разработке персонализированных пептидных противоопухолевых вакцин.

**В главе «Заключение»** автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своему научному исследованию, подробно обсуждает собственные данные, сопоставляя их с данными литературы.

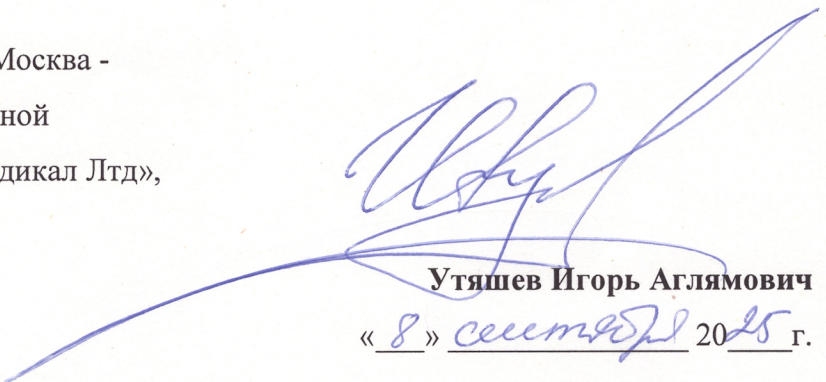
**Выводы** в целом логично вытекают из полученных результатов, достоверность их не подлежит сомнению.

### **Заключение**

Диссертационная работа Царапаева Павла Валерьевича «Адъювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований

и разработок осуществлено решение научной задачи - выбора адьюванта, способного максимально усилить специфический клеточный иммунитет к опухолевым неоантигенам при сохранении безопасности и клинической применимости, что имеет существенное значение для развития персонализированной онкоиммунологии. Диссертационная работа по своей актуальности, новизне и практической ценности соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №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.

Директор департамента  
клинических исследований  
Института онкологии Хадасса Москва -  
Филиала компании с ограниченной  
ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»,  
кандидат медицинских наук

  
**Утяшев Игорь Аглымович**  
« 8 » сентября 2025 г.

Подпись к.м.н. Утяшева И.А. заверяю.

Директор по персоналу  
Филиала компании с ограниченной ответственностью  
«Хадасса Медикал ЛТД»

  
**Ильина Ирина Юрьевна**

Компания с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»  
121205, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково». Большой бульвар, дом  
46, стр.1

Тел. 8(495)800-10-00

<https://hadassah.moscow>

[info@hadassah.moscow](mailto:info@hadassah.moscow)

