

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по науке
ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

Б.Я. Алексеев

« 08 » 09 2025г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Царапаева Павла Валерьевича на тему «Адьювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины» представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Современные достижения иммунотерапии коренным образом изменили подход к лечению злокачественных новообразований. Среди её направлений особое место занимают противоопухолевые вакцины, способные индуцировать высокоспецифичный Т-клеточный иммунный ответ. Однако ключевым ограничивающим фактором остаётся недостаточная иммуногенность опухолевых антигенов, что влечёт за собой необходимость включения в состав вакцин эффективных и безопасных адьювантов. Наиболее изученные на сегодняшний день молекулы, такие как Poly(I:C), демонстрируют выраженное иммуностимулирующее действие, но обладают рядом серьёзных побочных эффектов, препятствующих их клиническому применению. Это определяет

высокую научную и практическую значимость поиска новых адъювантов, способных усиливать иммунный ответ без выраженной токсичности. Представленное исследование направлено на решение именно этой задачи и открывает перспективы совершенствования персонализированных пептидных вакцин, в том числе за счёт внедрения отечественных разработок.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Царапаева Павла Валерьевича включена в план научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В данной диссертационной работе впервые выполнено сопоставление иммуномодулирующих свойств и противоопухолевой активности адъювантов Ридостин Про и Poly(I:C), включённых в состав пептидной противоопухолевой вакцины, на модели лабораторных животных. Проведён комплексный анализ их воздействия на иммунный профиль, включая изменения фенотипа клеток селезёнки, цитокиновый профиль в сыворотке крови, а также суммарную эффективность противоопухолевого ответа. Особое значение придаётся выбору наиболее перспективного адъювантного компонента, что формирует научную и прикладную основу для дальнейшего развития пептидных вакцин в онкологической терапии. Полученные результаты способствуют более глубокому пониманию механизмов активации иммунной системы и путей её регуляции с использованием различных иммуномодуляторов, открывая перспективы для повышения эффективности противоопухолевой вакцинации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Исследование расширяет представления о роли адъювантов в составе пептидных противоопухолевых вакцин и их влиянии на иммунный ответ. Впервые проведена сравнительная оценка иммуногенности и противоопухолевой активности ряда адъювантов, что позволило глубже понять механизмы их действия и взаимодействие с опухолью. Результаты уточняют перспективность использования пептидных вакцин в онкологии и дают основу для выбора наиболее эффективных комбинаций с адъювантами. Эти данные важны для будущих предклинических и клинических разработок в области противоопухолевой иммунотерапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе исследования данные позволяют сформулировать практические рекомендации по оптимизации состава пептидных противоопухолевых вакцин и методике оценки их эффективности. В качестве адъювантного компонента рекомендуется использование Ридостина Про, продемонстрировавшего способность усиливать клеточный иммунный ответ и повышать продукцию ключевых провоспалительных цитокинов, что существенно повышает противоопухолевую активность вакцинного препарата.

Для объективной оценки иммуногенности потенциальных адъювантов целесообразно применять комплекс современных методов: ELISpot-анализ для определения продукции IFN- γ , мультиплексные цитокиновые панели для количественной оценки профиля цитокинов, а также проточную цитометрию для характеристики субпопуляций иммунных клеток. Эти подходы обеспечивают точную и воспроизводимую оценку эффективности иммуномодулирующих средств.

Наиболее выраженный противоопухолевый эффект достигается при использовании Ридостина Про в смешанном профилактическо-терапевтическом режиме вакцинации. Такой режим не только предупреждает развитие

новообразования, но и замедляет прогрессирование уже существующей опухоли, что подтверждено на модели экспериментальных животных. Указанная стратегия может быть рассмотрена в качестве перспективного направления для дальнейших предклинических и клинических исследований в области онкологической иммунотерапии.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведён весь цикл экспериментальной работы, включая планирование исследования, формулировку целей и задач, разработку протоколов вакцинации и методов оценки иммунного ответа. Автором проведена статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, а также сравнительная оценка эффективности различных адъювантов в составе пептидных вакцин. Автор принимал участие в обсуждении результатов в рамках научных семинаров, оформил текст диссертационной работы, подготовил публикации по теме исследования и представил основные положения работы на научных конференциях.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 113 листах машинописного текста. Список литературы включает 212 источников: 15 отечественных и 197 зарубежных. Текст иллюстрирован 14 рисунками и 11 таблицами.

Во «Введении» автор обосновывает научную и практическую значимость выбранной темы, формулирует цель и основные задачи исследования, подчёркивает его новизну, а также описывает методологические подходы. Представлены теоретические и прикладные аспекты значимости работы, обоснована достоверность полученных данных, сформулированы положения, выносимые на защиту. Также приводится перечень научных мероприятий, на которых проводилась апробация результатов исследования.

Глава «Обзор литературы» включает восемь тематических разделов, в которых рассматриваются современные стратегии создания терапевтических противоопухолевых вакцин, роль и механизмы действия адъювантов в онкологии, классификация адъювантов, особенности их применения, а также сведения о безопасности использования различных адъювантных композиций в вакцинных платформах.

В главе «Материалы и методы» приведён перечень используемых адъювантов и неоантигенных пептидов, описаны схемы иммунизации лабораторных животных. Представлены методики получения сыворотки крови, выделения клеток селезёнки, культивирования опухолевых клеток меланомы *in vitro* и их переноса животным *in vivo*. Детально описаны методы оценки иммунного ответа: ELISpot-анализ, проточная цитометрия для изучения фенотипа иммунных клеток, а также методы статистической обработки данных. Для анализа результатов ELISpot применялись программы Excel и GraphPad Prism 5.0 с использованием непарного t-теста, а при обработке данных цитофлуориметрии и оценки противоопухолевого эффекта — критерий Манна – Уитни в программе STATISTICA v.7.

В главе «Результаты» изложены данные по сравнению иммуногенности и противоопухолевой активности различных вакцинных композиций, содержащих комбинации неоантигенных пептидов и адъювантов. Проанализировано влияние исследуемых адъювантов на иммунофенотип спленоцитов, дана количественная оценка иммунного ответа, а также противоопухолевой эффективности наиболее перспективных пептидов.

Глава «Обсуждения» включает интерпретацию полученных результатов в контексте актуальных данных литературы. Автор обосновывает наблюдаемые эффекты и делает попытку их объяснения с позиций современной иммунологии.

Выводы логично соответствуют результатам исследования и подтверждаются полученными данными.

Список литературы оформлен в соответствии с действующими требованиями ГОСТ и включает актуальные источники по теме исследования.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и вопросов к автору нет.

Заключение

Диссертационная работа Царапаева Павла Валерьевича на тему «Адьювант для усиления эффективности пептидной противоопухолевой вакцины» является самостоятельной, научно-квалификационной работой, в котором 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 16.10.2024г.), 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отделения прогноза эффективности консервативного лечения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации «5» сентября 2025 года (протокол № 18)

Заведующая отделением прогноза консервативного лечения
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор



Сергеева Наталья Сергеевна
«08» 09 2025 г.

Подпись д.б.н., профессора Сергеевой Н.С. «заверяю»

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
к.б.н.



Жарова Елена Петровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3

Телефон: 8-495-945-80-20.

E-mail: mnioi@mail.ru;

<http://www.mnioi.ru>