

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Колгановой Марии Алексеевны на тему: «Разработка методик определения трастузумаба и анти-лекарственных антител к трастузумабу в биологических объектах методом ИФА», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертационная работа Колгановой М.А. посвящена разработке и валидации методик количественного определения трастузумаба и полуколичественного определения анти-лекарственных антител к трастузумабу в сыворотке крови человека с целью дальнейшей оценки фармакокинетики и иммуногенности препаратов трастузумаба в ходе проведения сравнительного клинического исследования (КИ) биоаналогичности.

Выбранная диссертантом тема представляется крайне актуальной, поскольку разработанные методики, используемые для аналитического сопровождения КИ биоаналогичности препаратов трастузумаба, в конечном итоге способствуют регистрации отечественного биоаналога «Трастузумаб», что вносит вклад в повышение доступности для пациенток в России лекарственной терапии такого социально значимого заболевания, как рак молочной железы.

Разработанные автором методики основаны на методе иммуноферментного анализа (ИФА), который, согласно литературным данным, является методом выбора для поставленных в исследовании задач. Методика количественного определения трастузумаба характеризуется широким аналитическим диапазоном, простотой выполнения анализа и высокой производительностью, а методика полуколичественного определения анти-лекарственных антител обладает высокой чувствительностью и прецизионностью получаемых значений, а также демонстрирует устойчивость к трастузумабу, присутствие которого в образцах крови затрудняет идентификацию искомым анти-лекарственных антител. В целях повышения устойчивости методики к трастузумабу диссертантом предложен подход к пробоподготовке образцов с кислотной диссоциацией и аффинным отделением лекарственного препарата. При этом предложенный подход к пробоподготовке биологических образцов может быть использован для других препаратов моноклональных антител в качестве теоретической основы при

разработке методик для оценки иммуногенности, что обуславливает теоретическую значимость выполненной работы.

В качестве практической значимости основных результатов выполненного исследования можно отдельно отметить внесение полученных данных о фармакокинетике, иммуногенности и биоаналогичности сравниваемых препаратов в регистрационное досье отечественного препарата «Трастузумаб» (ООО «Мабскейл», Россия) в рамках клинического исследования фазы I. Кроме того, обе биоаналитические методики, разработанные автором, были внедрены в работу профильных организаций – общества с ограниченной ответственностью «Сайнтифик Комплайнс» и общества с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики», о чем свидетельствуют соответствующие акты.

Полученные результаты работы в достаточной мере освещены диссертантом в печати, а также доложены на шести различных конференциях, в том числе с международным участием. По теме диссертации автором опубликовано 8 работ, 4 из которых – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, 3 – иные публикации по материалам исследования, а также 1 тезисы, входящие в сборник материалов научно-практической конференции.

Научные положения и выводы, изложенные в автореферате, представлены последовательно и логично, а также полностью соотносятся с поставленными задачами и основной целью работы. Содержание автореферата позволяет получить полноценное представление о ключевых результатах диссертационного исследования. Тем не менее, при ознакомлении с авторефератом возникло несколько вопросов уточняющего характера, не снижающих ценности проведенного исследования:

1. В качестве основного реактива для проведения хромогенной реакции пероксидазы в процессе выполнения ИФА использовали субстратный раствор 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ), проводилась ли при разработке методик оценка других субстратов пероксидазы, которые также могли бы использоваться для поставленных задач исследования?

2. При изучении селективности методики полуколичественного определения анти-лекарственных антител к трастузумабу 9 из 10 изученных интактных образцов сыворотки крови человека демонстрировали ожидаемый «отрицательный» результат, при этом в ходе оценки данного параметра использовали в том числе гемолизованные и хилезные образцы сыворотки. Согласно полученным результатам, является ли единственный «положительный» интактный образец гемолизированным или хилезным, и может ли гемолиз или хилез повлиять на результаты определения анти-лекарственных антител к трастузумабу в исследуемых образцах?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Колгановой Марии Алексеевны на тему: «Разработка методик определения трастузумаба и анти-лекарственных антител к трастузумабу в биологических объектах методом ИФА» является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует 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), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом ректора № 1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Колганова Мария Алексеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», кандидат химических наук (1.4.7. Высокомолекулярные соединения)

14 января 2025 г.

Подпись А.В. Панова заверяю  
Зам. первого проректора РТУ МИРЭА

119571, г. Москва, пр. Вернадского, д.86  
E-mail: panov@mirea.ru  
тел.: +7 910 403 9553



А.В. Панов

Ю.А. Ефимова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 86.

тел.: +7 499 600-80-80  
e-mail: rector@mirea.ru